

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

UNTERSUCHUNGEN ZUM AUFTRETEN EINES SERUM-NEKROSEFAKTORS BEI SÄUGLINGEN UND KLEINKINDERN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Mohammed Tawakkoli

aus Iran/Kaschan

1963

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

UNTERSUCHUNGEN ZUM AUFTRETEN EINES SERUM-NEKROSEFAKTORS BEI SÄUGLINGEN UND KLEINKINDERN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Mohammed Tawakkoli

aus Iran/Kaschan

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt
Referent: Professor Dr. med. Heinrich Wiesener
Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. Febr. 1963

UNTERSUCHUNGEN ZUM AUFTRETEN EINES
SERUM-NEKROSEFAKTORS BEI SÄUGLINGEN
UND KLEINKINDERN

=====

Inhaltsverzeichnis

<u>Einleitung</u>	S. 5
Bisher bekannte Tatsachen über den Nekrosefaktor und Problem der Arbeit	S. 5
<u>Eigene Untersuchungen</u>	S. 15
Methodik	S. 15
Ergebnisse	S. 23
Tierexperimenteller Anhang	S. 32
<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	S. 37
<u>Zusammenfassung</u>	S. 39
<u>Tabellen</u>	
Tabelle Nr. I: Frühgeborene, Neugeborene.	S. 42
Tabelle Nr. II: Kinder im 1. Trimenon.	S. 45
Tabelle Nr. III: Ältere Säuglinge und Kleinkinder.	S. 56
<u>Literaturverzeichnis</u>	S. 59



Untersuchung zum Auftreten eines Serum-Nekrosefaktors im Säuglingsalter

I. Einleitung

A. Nekrosefaktor

KÜSTER (1) hat im Jahre 1952 über den Nachweis eines NEKROSE-FAKTORS im Serum bei akutem Rheumatismus im Kindesalter berichtet:

Er setzte mit 0,2 ml von 24 Stunden altem Serum gesunder und rheumakranker Kinder intracutan an der Bauchhaut von Meerschweinchen und Kaninchen eine Quaddel. An dieser Stelle bildete sich in den nachfolgenden Tagen eine Nekrose aus, wenn das Serum von kranken Kindern stammte. Die Nekrose blieb aus, wenn Serum von gesunden Kindern abgenommen worden war.

KÜSTER (1) schloß daraus, daß "beim akuten Rheumatismus das Serum der Patienten toxische Eigenschaften besitzt, die sich im Tierversuch in ausgedehnter Nekrosebildung nach intracutaner Injektion äußern." Die gewebsschädigenden Substanzen im Serum waren thermolabil und verschwanden trotz Aufbewahrung des Serums im Eisschrank (+ 4° C) innerhalb weniger Tage aus dem Serum. Bei vierzehn Kindern mit unvorbehandeltem akutem Rheumatismus fand er regelmäßig den Nekrosefaktor im Serum. Bei zwölf Gesunden fehlte dieser Faktor im Serum. Wurde anschließend an die intracutane Injektion von Serum 1 % Thyranblaulösung intravenös bei Meerschweinchen oder Kaninchen gespritzt, so ließ sich bei wirksamem Serum bereits innerhalb von 15 bis 20 Minuten eine Blaufärbung des Quaddelbereiches feststellen. Dann entwickelte sich eine intensive haemorrhagische Entzündung nach 24 bis 36 Stunden. Eine Verfärbung der zentralen Bezirke trat ein.

Als Zeichen einer Nekrose bildete sich in den nächsten Tagen ein grau-weißlicher Bereich. Nach Demarkation wurde dieser in Form eines grau-braunen Schorfes abgestoßen. Begrenzt war die Nekrose von einem immer derber werdenden Wall. Durch Schrumpfung bildete sich dann schließlich ein festes kleines Knötchen. Wurden Kinder oder Versuchstiere mit Pyramidon behandelt, so nahm die Nekrosewirkung ihres Serums rasch ab.

KÜSTER (1) brachte die Gewebsschäden beim rheumatischen Fieber mit dem Übertritt des Serumnekrosefaktors in das gefäßnahe Bindegewebe in Zusammenhang; damit erhält der von ihm beschriebene Serumnekrosefaktor pathogenetische Bedeutung. KÜSTER (2) hat das morphologische Bild dieser Nekrosen mit den Veränderungen beim ARTHUS-PHÄNOMEN verglichen, ohne daß allerdings eine Sensibilisierung seiner Versuchstiere mit homologem Antigen vorlag.

Er fand folgende Eigenschaften des Serumnekrosefaktors:

- 1) Der Effekt an der Tierhaut ist mit Serum und Plasma in gleicher Weise zu erzielen.

- 2) Erwärmen des Serums auf 56° über eine halbe Stunde beseitigt die toxische Serumwirkung nahezu völlig.
- 3) Zusatz von Liquoid zum frisch entnommenen Blut zur Aufhebung der Komplementwirkung beeinflusst den toxischen Effekt nicht wesentlich.
- 4) Auch bei Zimmertemperatur vermindert sich die Serumwirkung schon nach Stunden merklich. Im Kühlschrank hält sie sich etwa 3 bis 5 Tage.

Sofortiges Einfrieren des Serums (- 28°) verlängert zwar die Wirksamkeit etwas, nach 8 bis 14 Tagen ist sie aber nur noch geringfügig.

- 5) Durch Trocknung im Exsiccator über P_2O_5 bei einer Temperatur von + 4° gelang eine Konservierung nicht. Diese Versuche müssen im Hochvakuum mit dem Ziele einer rascheren und vollständigeren Trocknung wiederholt werden.
- 6) Die Filtration zeigte eindeutig, daß der toxische Effekt hochmolekularen Serumbestandteilen zukommt.
(Der Filtrationsprozeß wurde über 24 Stunden in zwei Seitz-Mikro-Ek-Filtern vorgenommen, die an kleine Stickstoffbomben angeschlossen wurden. Druck 12 Atmosphären, Filter: Kalle-Zellophanfilter "eiweißdicht". Die Filtration erfolgte bei + 4°. Nach 24 Stunden wurde aus jedem Filter von 3 bis 4 ml. Serum etwa 0,3 ml wasserklares Filtrat gewonnen. Die Sulfosalicylsäureprobe zeigte im Filtrat nur noch einen zarten Hauch.)

Zur Prüfung, ob die angewandten Maßnahmen an sich den toxischen Effekt beeinflussen, wurde den Tieren nicht nur 0,15 ml des Filtrates, sondern an einer anderen Stelle der Bauchhaut auch die gleiche Menge des Rückstandes intracutan injiziert. Es zeigte sich, daß das eiweißfreie Filtrat praktisch reizlos ist, während der Rückstand, der ja fast dem unveränderten Serum entspricht, zu einer heftigen haemorrhagischen Entzündung geführt hat.

- 7) Die Wirkung des von frisch erkrankten Patienten gewonnenen Serums wird nicht durch Rekonvaleszenten-Serum aufgehoben.

BROKMAN (1) berichtete im Jahre 1927 über einen im Serum von 50 an Tuberkulose erkrankten Kindern nachgewiesenen, hitzelabilen Faktor. Bei der intracutanen Injektion solcher Seren in die Haut von Meerschweinchen erfolgte nach 24 Stunden eine Hautreaktion, nach 6 bis 7 Tagen traten Beulen mit Geschwürsbildung im Zentrum auf. Diese Ergebnisse waren schon vorher durch den amerikanischen Forscher EBERTSON mitgeteilt worden. Bei Untersuchungen der Seren anderer, an bakteriellen Erkrankungen leidender Kinder beobachtete BROKMAN (2) das gleiche Phänomen: Nach Injektion von 0,1 ml Serum an Pyelitis (Coli), Furunkulose, Pneumonie und Scharlach erkrankter Kinder, bildeten sich in der Meerschweinchenhaut Infiltrationen und Geschwüre. Diese Reaktionen hatten einen charakteristischen Verlauf für die gerade obengenannten Erkrankungen sowohl in Bezug auf die Zeit des Auftretens, als auch in der Ausdehnung der Hautreaktion. Nach Erhitzen der Sera auf 56° C innerhalb von 15 Minuten verloren sich diese Eigenschaften.

Die Injektion gesunder Seren ergab vergleichsweise nur eine sehr schwache Hautreaktion.

In einer anderen Untersuchungsserie stellte BROKMAN (2) folgende Proben an:

- 1) Nekrotisierende Wirkung der Sera auf die Haut von Meerschweinchen und Kaninchen.
- 2) Intravenöse Serumgaben mit letalem Ausgang bei Mäusen.
- 3) Einfluß der Seren auf das Wachstum von Viren, Bakterien und Pflanzen.

Die Untersuchungsmethodik war folgende: Nach Aufbewahrung der Seren bei einer Temperatur von -4°C über 24 Stunden wurden 0,2 ml verdünnter Serums substanz einem Kaninchen oder Meerschweinchen intracutan injiziert. Dabei wurde jedes Serum an zwei Tieren getestet. Die Form und Größe der Hautreaktionen wurde nach 24, 28, 72 Stunden, sowie nach 5 Tagen beobachtet. Den weißen Mäusen, die nicht älter als 6 Wochen waren, und deren Gewicht zwischen 18 und 20 g schwankte, wurden 0,5 bis 0,7 ml Serum in die Schwanzvene injiziert (jedes Serum wurde bei 3 bis 4 Tieren gegeben). 1 bis 5 Minuten nach Injektion der Sera trat der Tod der Versuchstiere ein.

Bei diesen Untersuchungsserien testete BROKMAN (2) insgesamt 265 Sera von gesunden und kranken Kindern in Subcutanproben, 42 Sera in Letalproben: Die stärkste Wirkung bei beiden Methoden zeigten die Sera der Kinder mit akutem Rheumatismus und Tuberkulose; bei 46 von 47 Seren von Kindern mit Rheumatismus wurde eine Nekrosereaktion beobachtet. Die Letalität bei den Mäusen betrug etwa Zweidrittel.

Von 32 Seren an Tuberkulose erkrankter Kinder haben 27 eine Nekrosereaktion gezeigt.

Außerdem wies BROKMAN (3) den Nekrosefaktor im Serum schwangerer Frauen nach: Zweidrittel der untersuchten Sera verursachten eine Hautnekrose bei den Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen), 50 % der intravenös injizierten Mäuse verstarben.

Viel seltener und auch deutlich schwächer war die Toxizität der Seren der Frauen in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Auch hier bestätigte sich in allen Seren die Hitzelabilität des nekrotisierenden bzw. letalen Faktors.

Gleichzeitig untersuchte BROKMAN (3) die Seren der Frauen unter der Geburt, sowie auch Serum aus den Nabelvenen, und fand mit einer Ausnahme den toxisch wirkenden Faktor nicht mehr. Im Urin der Schwangeren sowie auch der Rheumakranken konnte der Faktor ebenfalls nicht nachgewiesen werden. - Die Seren von Kranken mit Pleuraergüssen oder eitriger Pleuritis haben sehr oft toxische Eigenschaften gezeigt, während gleichzeitig in den Pleuraergüssen selbst kein toxisch wirkender Faktor nachgewiesen werden konnte.

Auch bei Kindern mit Pleuritis exsudativa zeigte der Erguß nach 48-stündiger Behandlung mit Cortison keine toxischen Eigenschaften, während die Seren der gleichen Kranken vorübergehend eine toxische Wirkung

zeigten, diese aber nach ein paar Tagen verloren.

Zugaben von Cortison zu den untersuchten Seren in vitro und Cortisongaben an die Tiere vor den Tests haben keinen Einfluß auf die Stärke des Eintretens der Nekrosen bzw. den Tod gehabt.

KÜSTER (2) hat darauf hingewiesen, daß "die starke Nekrosebildung am Injektionsort des Rheumatiker-Serums an eine Verwandtschaft mit dem von MENKIN (1) beschriebenen NEKROSIN denken läßt." Dieses ist nach MENKIN (1) ebenfalls hochmolekular und thermolabil. Die Gewinnung aus Exsudaten erfolgt durch Fällung mit einer 1/3 %igen gesättigten Ammoniumsulfatlösung. KÜSTER (2) hat aus Rheumatiker-Serum die Ausfällung mit einer 2/3 %igen gesättigten Ammoniumsulfatlösung vorgenommen, den Niederschlag dann in Aqua dest. gelöst und das Sulfat durch Dialyse bei einer Temperatur von + 4 ° C entfernt. Die Trocknung erfolgte ebenfalls bei + 4 ° C. Das aus 1,5 ml Serum gewonnene Präzipitat wurde erneut in 0,5 ml Aqua dest. aufgenommen. Diese Lösung war nicht ganz vollständig. Die restlichen feinen Flöckchen wurden aufgeschüttelt und in einer Spritze mit aufgezogen. Zwei Meerschweinchen erhielten von dieser Lösung je 0,15 ml und die gleiche Menge des in zwischen 48 Stunden alten Vollserums intracutan. Das Vollserum verursachte eine stark positive Reaktion mit ausgedehnten Nekrosen, während das Präzipitat nur geringfügige Infiltrate ohne Nekrosen erzeugte.

Nach diesen Untersuchungen und Beobachtungen nahm KÜSTER (2) an, daß wegen der ähnlichen Wirkungsweise Beziehungen zwischen dem toxischen Serumfaktor und dem bereits bekannten ANAPHYLATOXIN bestehen.

Nach FRIEDBERGER (1) ist der letztgenannte Stoff ebenfalls hochmolekular temperaturempfindlich und erzeugt intracutan injiziert Reaktionen, die dem ARTHUS-PHÄNOMEN vergleichbar sind; ebenso wie das Anaphylatoxin führt der toxische Serumfaktor bei Kaninchen intravenös injiziert zum Schocktod.

Darüberhinaus stellten KÜSTER (3) und RODECK in Untersuchungen an isolierten Froschherzen fest, daß bei Durchspülung des Herzens mit Serumverdünnungen rheumatischer Kinder gleiche Teile Patientenserum und Froschringerlösung eine Überlebensdauer von nur 20 bis 30 Minuten bestand; wurden Serumverdünnungen gesunder Kinder verwendet, so betrug die Überlebensdauer 60 Minuten und mehr. Froschherzen im Rheumatikerserum zeigten zusätzlich schon nach wenigen Minuten Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen.

Gleiche Beobachtungen liegen von FRIEDBERGER (1) vor, der bereits 1911 ähnliche Untersuchungen mit anaphylatoxinhaltigem Serum vorgenommen hatte. FRIEDBERGER (1) gelang es, nachdem er durch seine Untersuchungen die ausschlaggebende Rolle des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie festgestellt hatte, aus den Faktoren, die bei der Reaktion in vivo beteiligt sind, in vitro ein akut wirkendes Gift zu erhalten.

Präzipitate, die durch Einwirkung von Hammelserum als Antigen auf präzipitierendes Kaninchenserum dargestellt waren, wurden nach mehrmaligem Waschen mit Meerschweinchen-Komplement versetzt und 18

bis 24 Stunden damit in Kontakt gelassen; dann wurde der Niederschlag abzentrifugiert und es war nun das artgleiche, von Präzipitat befreite Meerschweinchenserum für Tiere der eigenen Spezies so toxisch geworden, daß die Tiere akut der intravenösen Injektion des Serums erlagen. Das entstandene Gift ist das ANAPHYLATOXIN. Bei Verwendung größerer Mengen der beteiligten Komponenten gelang es, schon in einer Viertelstunde eine tödliche Menge Gift zu extrahieren, ja auch bei der zweiten Behandlung der Präzipitate mit Serum waren noch genügende Mengen Gift abzuspalten und erst bei der dritten ließ sich eine gewisse Erschöpfung konstatieren. Wurde das Präzipitat mit Kochsalzlösung oder inaktiviertem normalem Meerschweinchenserum versetzt, so bildete sich kein akut wirkendes Gift.

Anaphylatoxin ist identisch mit jenem Gift, welches bei aktiver und passiver Anaphylaxie entsteht.

Um im Reagensglas eine für das Meerschweinchen wirksame Dosis Anaphylatoxin zu bilden, genügt unter Umständen schon ein Milligramm artfremden Serums, das entspricht etwa 0,1 mg Trockensubstanz.

Da dabei aber nur der Anteil des Antigens überhaupt für die Giftbildung in Frage kommt, der bei der Präzipitatabildung beteiligt ist, und da das Präzipitat nicht nachweisbar verringert wird, so muß die Menge tatsächlich noch sehr viel kleiner sein. Das Verhalten des Anaphylatoxins gegen physikalische und chemische Einflüsse wurde genauer von FRIEDBERGER (1) und JERUSALEM untersucht. Danach wird das Anaphylatoxin durch halbstündiges Erhitzen auf 58° in seiner Wirksamkeit nicht geschädigt, bei 65° jedoch völlig zerstört, desgleichen durch längeres Lagern. Im Exsiccator getrocknet, bleibt es lange Zeit haltbar und ist dann gegenüber einer Erhitzung auf über 100° resistent.

Das Anaphylatoxin verträgt im angesäuerten Serum nach FRIEDBERGER (1) und MORESCHI eine stundenlange Einwirkung von 100°, während es im nativen Serum schon bei 65° zerstört wird, durch kurzdauernde Alkalibehandlung erfolgt jedoch eine bedeutende Abschwächung schon bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten.

Das Gift wird durch Tierkohle absorbiert (FRIEDBERGER (1) und JERUSALEM), nach SACHS und RITZ auch durch KAOLIN.

Endlich wurde versucht, ob das Anaphylatoxin zu den Albuminen oder Globulinen gehört, indem die Anaphylatoxinlösung durch 24stündige Dialyse gegen fließendes Wasser in eine wasserlösliche Albuminfraktion und eine im Wasser unlösliche Globulinfraktion geteilt wurde. Es ergab sich, daß die Globulinfraktion keine hervorrief, während sich bei Injektion der Albuminfraktion die typischen Symptome zeigten.

Nach PFEIFFER erfolgt die Ausscheidung von Anaphylatoxin durch den Harn, der beim anaphylaktischen Tier proportional dem Grad der Vergiftung toxische Eigenschaften annimmt. Das Anaphylatoxin ist also einheitlich und unspezifisch, bzw. ein gleichartiges Gemenge verschiedener Gifte. Spezifische Gifte wie Endo- und Exotoxine der Bakterien sind damit nicht vergleichbar.

Die Ansicht von der Entstehung des Giftes, des sogenannten Anaphylato-

xins, aus dem Antigen mußte zwar später fallengelassen werden angesichts der zahlreichen Möglichkeiten der Anaphylatoxin-Darstellung, wobei auch sicher nicht antigene und chemisch relativ inerte Stoffe (Agar-Agar, Stärke, Insulin, Dextran, Kaolin, Bariumsulfat) die Rolle von "Kontaksubstanzen" übernehmen können.

Anaphylatoxin entfaltet seine Wirkung über eine Histaminfreisetzung (HAHN und OBERDORF, ROCH, SILVA und ARONSON). Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich um einen Eiweißkörper, denn es ist nicht dialysierbar und nicht kochständig. Eine Fermentnatur wurde nicht erwiesen, die Beteiligung eines fermentativen Prozesses an seiner Entstehung aber nicht ausgeschlossen.

ROCH und SILVA suchten das Gift wegen der Fällungsbedingungen (50 - 66 % Alkohol bei - 5° C bis 0° C, 50 - 75 %ig gesättigte Ammonsulfatlösung) in der Albuminfraktion.

HAHN und LANGE stellten fest, daß das Anaphylatoxin und die an seiner Bildung beteiligten Faktoren der Globulinfraktion angehören.

Die anaphylatoxinhaltige Fraktion III-0 wurde schließlich noch in einer Gefriertrockenanlage getrocknet. Das erhaltene Pulver war nach Auflösung in Kochsalzlösung genau so toxisch wie die nicht getrocknete Fraktion. Mit getrockneter Fraktion III-0 konnte auch gezeigt werden, daß die toxische Wirkung durch Antihistaminschutz genau so erloscht wie die von nativem anaphylatoxinhaltigem Serum.

1 mg/kg Neoantergan subcutan schützte Meerschweinchen gegen eine sicher tödliche Dosis von III-0.

MENKIN (2) hat ähnlich wirkende Substanzen aus entzündlichem Exsudat isolieren können, die eine erhöhte Kapillarpermeabilität und schließlich eine Nekrose bewirken. Mit 20 %igem Natriumsulfat oder halbgesättigtem Ammoniumsulfat kann man den im Exsudat enthaltenen Permeabilitätsfaktor ausfällen. Diese Substanz wurde von MENKIN (2) mit dem Namen LEUKOTAXIN bezeichnet.

Blutserum ist nicht in der Lage, solche Reaktionen herbeizuführen.

Leukotaxin scheint ein Polypeptid zu sein. Dies ist von KALNIUS bestätigt worden. Ob das Leukotaxin mit einer prosthetischen Gruppe verbunden ist, bedarf noch einer Untersuchung. Dieser Faktor wurde gereinigt dargestellt und diffundiert bei der Dialyse gegen destilliertes Wasser (MENKIN (2)). Freisetzung des Leukotaxins durch verletzte Zellen bietet eine einleuchtende Erklärung von zwei wichtigen Symptomen in der Entzündungsentwicklung, nämlich des initialen Anstieges der Kapillarpermeabilität und der Leukozytendiapedese. MENKIN (2) hat die Existenz des Permeabilitätsfaktors (LEUKOTAXIN) an der Kaninchenbauchhaut bewiesen, indem er die Anreicherung injizierten Trypanblaus aus dem zirkulierenden Blut 25 Minuten post injectionem in einem, mit lyophilisiertem (in NaCl aufgeschwemmten) Leukotaxin vorbehandelten Bezirk der Kaninchenbauchhaut nachwies. Wurde nur Kochsalzlösung in die Bauchhaut der Kaninchen gespritzt, so kam es zu keinem Effekt. Histologisch konnte er zeigen, daß am Orte der Leukotaxinwirkung eine Leukozytenanreicherung an den Gefäßwänden eintrat und diese die Zellen durchwanderte.

Wenn wir Exsudat von einer mit Leukozytose einhergehenden Entzündung einem gesunden Hund intravenös injizieren, kommt bei diesem eine Leukozytose zustande (MENKIN (3)). Ursächlich nahm MENKIN (3) dafür einen Leukozytose bewirkenden Faktor - LEUKOZYTOSIS PROMOTING FAKTOR (LPF) - an. Weiterhin konnte MENKIN (4) aus Exsudat eine Substanz isolieren, die intracutan gegeben, eine NEKROSE erzeugte (NEKROSIN). Dies ist ein toxisches Euglobulin. Die Alpha-globuline des Exsudates, die den Leukozytose erzeugenden Faktor (LPF) enthalten, führen nicht zu einer derartigen charakteristischen Läsion (MENKIN (4)). Das Euglobulin des Blutserums ist gleicherweise inaktiv (MENKIN (4)). Der erste morphologische Typ einer durch Nekrosin erzeugten Schädigung betrifft die kollagenen Fasern (MENKIN (4)). Innerhalb von 10 Minuten können sie angeschwollen sein (MENKIN (4)). Nekrosin bewirkt die Bildung von Thromben in den Lymphgefäßen (MENKIN (4)). Intravasale Injektionen von Nekrosin führen häufig zu Leberschädigungen (MENKIN (4)). Wiederholte Injektionen von Nekrosin bei Hunden mit dem Ziel, einen akuten Prozeß zu verlängern, können zu einer merkwürdigen Denudation des zytoplasmatischen Inhalts der Leberzellen führen (MENKIN (4)). Wie geeignete zytochemische Färbungen (Best) zeigen, tritt dabei ein Ersatz durch Glykogen ein. Diese Glykogenablagerung ist nicht auf die Kost zu beziehen. Hat man das Tier einen Tag oder sogar manchmal zwei Tage fasten lassen, so findet sich in der Leber eines wiederholt mit Nekrosin injizierten Hundes die gleiche abundante Menge von Glykogen (MENKIN (4)). Auch die Niere wird häufig durch wiederholte Injektionen dieser Substanz beeinflußt, und zwar in Form von Tubulusepithelschädigungen und unregelmäßigen Leukozyteninfiltrationsherden.

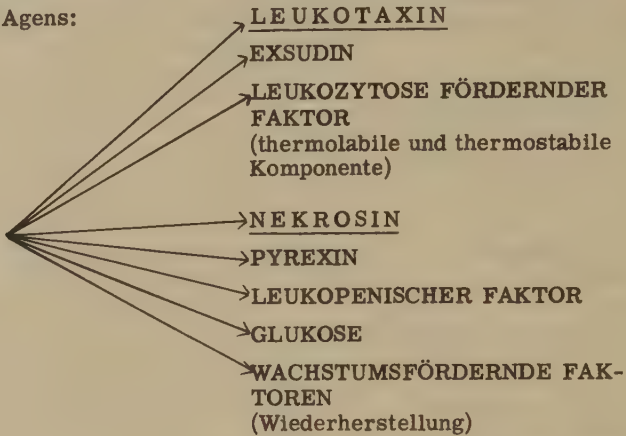
Die Euglobulin-Fraktion des entzündlichen Exsudates enthält zusätzlich drei chemische Faktoren, die bei der Entzündung eine wohl definierte biologische Bedeutung haben. Bei Beginn der Untersuchungen dieser Fraktion wurde festgestellt, daß nach der Injektion dieses toxischen Euglobulins bei Hunden außer den Gewebsschädigungen auch häufig Leukopenie oder Leukozytose und Fieber auftraten. Das traf besonders dann zu, wenn das Euglobulin von sauren Exsudaten stammte (MENKIN (5)).

Folgendes Schema zeigt schließlich die Faktoren (MENKIN (5)), die aus den geschädigten Zellen frei werden und die Entzündung hervorrufen:

Schädigendes Agens:

g
e
s
c
h
ä
d
i
g
t
e

Z
e
l
l
e



Nach SCHMIDT sollen Beziehungen zwischen dem Permeabilitäts-Ne-krosefaktor und Frühgiften von FREUND bestehen.

FREUND fand durch seine experimentellen Untersuchungen zwei Wirkungen der Blutgifte, z. B. während frisch defibriniertes Blut erst die Peristaltik des Herzens verstärkt, verursachte die gleiche Blutaufarbeitung nach halbstündigem Stehen einen oft flüchtigen diastolischen Herzstillstand.

Die Frühgiftwirkung erfolgt im allgemeinen bald nach der Blutentnahme und hält verschieden lange Zeit an. In einem Fall, den MARQUARDT (1) beobachtet hat, dauerte er dreizehn Tage. ZIPF und WAGENFELD haben die Wirkung des Frühgiftes wie folgt beschrieben:

Sie haben Blut mit Glasperlen bis zur Defibrinierung und noch zwei Minuten mehr geschüttelt; bei Injektion dieses Blutes tritt steiler Blutdruckabfall und der Tod des Versuchstieres ein. Bei Gaben von 2 ml arteigenen defibrinierten Blutes erhält man einen Blutdruckabfall von 20 bis 50 mmHg.

Diese Angaben sind schon durch MARQUARDT (1) bestätigt worden. Große Dosen wirken lähmend auf das Atemzentrum. Atropin und Histamin beeinflussen die Blutdrucksenkung nicht. Durch Adrenalin, Ephetonin, Ephedrin und Hypophysin-Gaben läßt sich die Blutdrucksenkung therapeutisch beeinflussen.

Im allgemeinen wirkt das Frühgift ähnlich wie Histamin, aber ohne selbst Histamin zu sein. Diese Angaben sind durch MARQUARDT (1) bestätigt worden. ZIPF und HÜLSMEYER haben gezeigt, daß solches

Frühgift aus Herzmuskel, Skelettmuskel, Leber, Niere, Milz, Pankreas und Lunge gewonnen werden kann. Also scheint das Vermögen zu solcher Giftbildung eine allgemeine Eigenschaft zerfallender Zellen zu sein; nach ZIPF ähnelt das Frühgift in seinem Verhalten weitgehend dem ADENOSIN.

Dies wurde durch MARQUARDT (1) abgelehnt. Er wies nach, daß es sich beim Frühgift nicht um ADENOSIN oder eines seiner Derivate handelt. (Frühgift und Adenosin wirken beide hemmend auf den isolierten Darm.)

MARQUARDT (1) beobachtete in Stichproben aus einer Konserve des Freiburger Blutspenderzentrums nach der Entnahme bis zum 5. Tag eine starke Frühgiftwirkung. Am 5. Tage war das Serum wirkungslos, während vom 7. Tage an bis zum 10. Tag, dem letzten Beobachtungstage, wieder starke Wirkungen nachzuweisen waren. Die Auflockerungen in der Konserve konnten aus technischen Gründen nicht untersucht werden.

Man hätte sich demnach die Giftbildung ganz allgemein gefaßt etwa so vorzustellen, daß nach Entnahme des Blutes aus dem Organismus ein Gift entsteht, daß direkt nach der Blutentnahme schnell in hoher Konzentration auftritt. Daß diese Wirkung mit der Zeit verschwindet und nach dem Verschwinden wieder auftritt, erklärte MARQUARDT (1) durch die Ausflockungen. Es scheint also demnach so zu sein, daß zu einem, bei den einzelnen Seren in weiten Grenzen differierenden Zeitpunkt Giftmengen ausfallen, um dann wieder nachgebildet zu werden. Wird bei dieser Nachbildung die ursprüngliche Konzentration erreicht, so tritt die gleiche Wirkung wie am Anfang auf, ist die Nachbildung geringer oder stärker, so kann mitunter auch eine andere Wirkungsqualität des Giftes in Erscheinung treten, wie dies FELDBERG gezeigt hat.

Durch experimentelle Untersuchungen sollen für den Nekrosefaktor folgende Fragen geklärt werden:

- 1) Besteht eine Altersabhängigkeit beim Auftreten des Nekrosefaktors?
- 2) Tritt der Nekrosefaktor nur bei rheumatischen Erkrankungen auf, wie KÜSTER (1 - 2) berichtete?
- 3) Findet man diesen Faktor bei Frühgeborenen und gesunden Neugeborenen? Wie verhält sich das Serum von Säuglingen, die an Strep-tokokken-, Staphylokokken- oder Coli-Infektionen bzw. an Ernährungsstörungen ohne Erregernachweis erkrankt sind?
- 4) Können aus dem Auftreten bzw. dem Nachweis des Nekrosefaktors diagnostische oder therapeutische Konsequenzen gezogen werden?

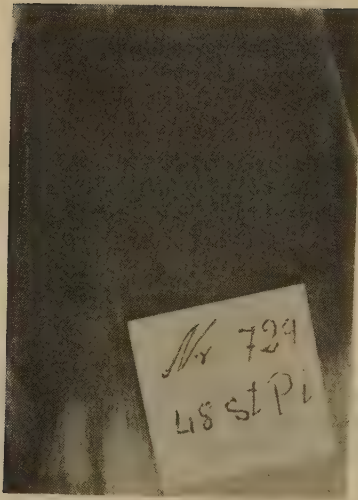
II. Eigene Untersuchungen

a) Methodik

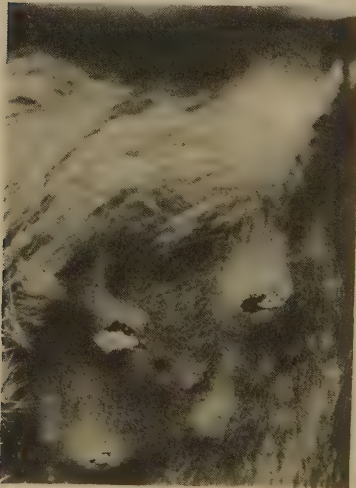
Die Blutabnahme wurde zu verschiedener Tageszeit vorgenommen. Steriles Arbeiten vom Zeitpunkt der Blutabnahme bis zur intracutanen Seruminjektion in die Bauchhaut der Meerschweinchen war für uns wichtig.

Um die toxische Wirkung der von FREUND beschriebenen Frühgifte auszuschalten, haben wir nach Ablauf von frühestens 23 Stunden nach der Blutabnahme das Serum in die Bauchhaut des Meerschweinchens injiziert.

KÜSTER hat schon darauf hingewiesen, daß jenes thermolabile Toxin nach Ablauf von einigen Tagen aus dem Serum verschwindet. Deswegen waren unsere Seren, die wir verwandt haben, zwischen 23 Stunden (frühestens) und 58 Stunden (spätestens) alt. Als Versuchstiere haben wir unbehandelte Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von etwa 200 bis 700 g verwendet. Jedes von einem Patienten gewonnene Serum wurde stets vier verschiedenen Versuchstieren in eine bestimmte Stelle der Bauchhaut injiziert (s. nachstehendes Bild).



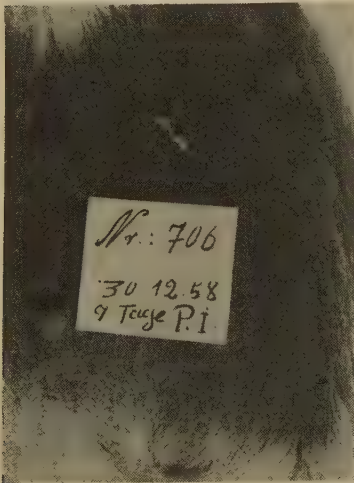
Bildung der haemorrh. Entzündung,
48 Stunden nach i. c. Seruminjektion



Verschorfte Nekrosen, am 7. Tag
nach i. c. Seruminjektion (Tier Nr. 729)



Bildung der haemorrh. Entzündung,
24 Stunden p.i.



Bildung von tiefen Nekrosen,
9 Tage nach der Seruminjektion



Nekrosebildung am
4. Tag nach der i. c.
Seruminjektion



Verschorfte Nekrosen
am 6. Tag nach der i. c.
Seruminjektion

Wir haben die rasierte Bauchhaut in vier Quadranten eingeteilt. So erhielt z. B. Tier Nr. 1 in den rechten oberen Quadranten das Serum des Patienten Nr. 1. Tier Nr. 2 erhielt das Serum des Patienten Nr. 1 ebenfalls rechts oben usw. bis Tier Nr. 4. Mit den restlichen Quadranten (rechts unten, links oben, links unten) wurde in gleicher Weise verfahren. Es erhielt also jedes Versuchstier vier verschiedene Patientenserum in die Bauchhaut injiziert.

Alle Meerschweinchen wurden nur einmal als Versuchstiere benutzt, um nicht durch eine zweite Seruminjektion eine Änderung der Reaktionsweise auslösen. Ein bis zwei Tage vor dem Versuch wurde die Bauchhaut der Meerschweinchen rasiert. Tiere, die infolge der Rasur eine lokale Reizung zeigten, wurden zunächst vom Versuch zurückgestellt. So konnte eine Verwechslung von Serumreaktionen mit Hautreizungen nicht zustandekommen. Wir verwendeten Kanülen, wie sie zur Anwendung des Tuberkulins üblich sind. 0,15 bis 0,2 ml Serum injizierten wir so, daß Hautquaddeln von etwa 6 mm Durchmesser entstanden. Damit haben wir uns weitgehend an die Versuchsanordnung von KÜSTER gehalten.

Die Reaktionen, die infolge der Serumeinspritzung in die Bauchhaut der Meerschweinchen entstanden, haben wir in regelmäßigen Abständen (alle 24 - 30 Stunden) gemessen und registriert. Zur Beurteilung der entstehenden Hautreaktionen haben wir die Regeln der Tuberkulinreaktion herangezogen. Nach der Injektion wurden die Tiere bis zu drei Stunden ununterbrochen beobachtet. Zuerst entstand eine etwa 5 - 15 mm

rosa-violette Hautverfärbung an der Injektionsstelle, die im allgemeinen von einem etwa 2 mm breiten, weißen Hof umgeben war. Das konnte etwa 1 Stunde post injectionem (p.i.) beobachtet werden. Nach etwa 24 Stunden p.i. wurde die Stelle kleiner, und sie zeigte bei manchen Tieren eine rot-bläuliche und bei anderen wiederum eine grau-gelbliche Verfärbung. Diese grau-gelblichen Anteile waren von einem schmalen, etwa 0,5 mm breiten, lila Saum und von einem ca. 1 - 2,5 mm breiten rosa Rand umgeben. KÜSTER hat in histologischen Untersuchungen nachgewiesen, daß diese zuerst entstandenen Hautveränderungen eine haemorrhagische Entzündung sind. Bei Tieren mit dunklen Bauchhaut-Pigmentierungen wurden die beschriebenen Hautveränderungen durch die starke Pigmentierung verdeckt. Wir bevorzugten deshalb weiße Tiere. Diese Veränderungen blieben auch am 2. Tage p.i. bestehen.

Am 3. bis 4. bzw. 5. Tag ist der nekrotisch gewordene Gewebsbezirk von einem bräunlichen Schorf überzogen. Der Bezirk um die Nekrose wurde immer höher und trat als Wall über das Niveau der Haut hervor, so daß der Schorf in einem Krater lag. Am 5. bis 8. Tag (oft auch später) löste sich die Nekrose ab. Dann war ein Ulcus sichtbar, das von einem rosaroten Saum umgeben war. Es bildete sich ein neuer Schorf, der im Gegensatz zum ersten kleiner war und nach weiteren zwei bis fünf Tagen abgeworfen wurde. Dieser Vorgang wiederholte sich an einigen Tieren mehrmals, weil der Schorf abgekratzt worden war. Der umgebende Wall wurde immer breiter. Später entstand in der Mitte des Katers ein Knötchen, das bisweilen mehrere Wochen blieb. Besonders dann, wenn nekrotische Hautbezirke von 6 - 8 mm Durchmesser und darüber hinaus auftraten, kam es zu dem eben beschriebenen Verhalten der Tiere. Bei kleineren Reaktionen (Durchmesser etwa 5 mm und weniger) kam es höchstens ein- bis zweimal zur Neubildung des Schorfes. Die Knötchenbildung erfolgte zwischen dem 8. und 12. Tag p. i.

Wir haben beobachtet, daß bei Verwendung desselben Serums verschiedene Reaktionen bei den einzelnen Tieren auftraten, d. h. bei einem Tier bildete sich eine Nekrose aus und bei dem anderen nicht. Diese unterschiedliche Reaktion verschiedener Tiere glichen wir dadurch aus, daß grundsätzlich vier Tiere das gleiche Serum injiziert erhielten. Die einzelnen Injektionsstellen lagen mindestens 20 mm auseinander, um ein Zusammenfließen der injizierten Sera zu vermeiden.

Für die zwei nacheinander ablaufenden oder isoliert auftretenden Reaktionen (haemorrhagische Entzündung und spätere Nekrose) geben wir in unseren Tabellen zwei getrennte Zahlen an. Dabei bedeutet die erste in der Tabelle aufgeführte Zahl die haemorrhagische Entzündung, die 24 bis 30 Stunden p. i. zustandegekommen ist, und die zweite die größte, während des Versuches gemessene Nekrose, die sich in der Zeit von 24 Stunden bis zu drei Tagen gebildet hat. Alle Messungen nahmen wir mit einem biegsamen Millimetermaß vor. Wir verwendeten für unsere Aufzeichnung den Mittelwert zwei aufeinander senkrecht stehender Durchmesser in mm. Unsere Tierversuche haben wir im Mai 1958 angefangen und im April 1959 beendet.

Bei der Bewertung der entstehenden Hautreaktionen haben wir uns an

folgendes Schema gehalten:

- 1) War der Durchmesser des Schorfes größer als 5 mm, so wurde die Reaktion als positiv bezeichnet, auch wenn keine haemorrhagische Entzündung zustande kam. Diese ausgeprägte Nekrose wurde mit dem Zeichen $\overline{N}$ versehen.
- 2) Auch bei einem mittleren Durchmesser von 3,1 - 5 mm wurde eine positive Reaktion angenommen. Diese Reaktion erhielt das Zeichen N.
- 3) Wenn der Schorf 3 mm erreicht hatte, so wurde die Hautreaktion ebenfalls als positiv bewertet und in der Zeichnung folgendermaßen vermerkt: n.
- 4) Wenn der Schorf nicht 3 mm erreicht hatte, war die Reaktion negativ. Als Bezeichnung für diese Reaktion wählten wir: R.
- 5) Kam es nur zu einer haemorrhagischen Entzündung ohne nachfolgende Nekrose, so wurden diese negativen Reaktionen mit r bezeichnet.
- 6) Fehlte selbst die haemorrhagische Entzündung, so diente zur zeichnerischen Darstellung eine 0.

Grundsätzlich wurde eine entstandene positive Reaktion nur bewertet, wenn diese bei mindestens zwei Tieren aufgetreten war.

Die folgende Tabelle faßt die vorstehenden Erklärungen noch einmal zusammen:

Zeichnung	Erklärung		Bewertung
$\overline{N}$	Nekrose	5 mm	POSITIV
N	Nekrose =	3, 1 - 5 mm	
n	Nekrose =	3 mm	
R	Nekrose	3 mm	NEGATIV
r	keine Nekrosenbildung, nur haemorrh. Entzündung		
O	keine Nekrosenbildung, keine haemorrh. Entzündung		

Wir untersuchten zunächst NEUGEBORENE, anschließend Säuglinge im 1. Trimenon. Dann legten wir das Vorkommen des Nekrosefaktors im Serum älterer Säuglinge fest. In der nachstehenden Tabelle sind sämtliche Säuglinge nach ihrem Alter zusammengestellt und die Zahl der durchgeführten Versuche in Klammern registriert.

Tabelle II

	Frühgeborene	Neugeborene	I. Trimenon	ältere Kinder
Gesunde	25 (40)	11 (15)	19 (26)	6 (6)
Kranke	5 (10)	2 (3)	16 (27)	6 (6)
Gesamt	30 (50)	13 (18)	35 (53)	12 (12)

Da aus dieser Tabelle nicht zu ersehen ist, welche Krankheiten bei den untersuchten Kindern vorgekommen sind, haben wir die kranken Kinder noch einmal aufgegliedert, eine Übersicht gibt nachstehende Tabelle:

Krankheiten

Altersgruppe	Erythro- blastose	Dyspepsie	aton. hyper- tonische Dysphagie	Broncho- pneumonie	Lues con.	Rachen- Infekt	Otitis media	fieber- hafter Infekt	Schnupfen	Gesamt
Früh- gebo- rene	-	3 mit, 1 ohne Coli- nachweis	-	1	-	-	-	-	-	5
Neu- gebo- rene	-	1 mit Coli- nachweis	-	1	-	-	-	-	-	2
1. Tri- menon	2	7 (2 davon mit Coli- nachweis)	-	-	1	2 (1 davon mit Otitis media)	1	-	1	14
jenseits des 1. Tri- menon	-	2 (1 davon mit Erreger- nachweis)	1	-	-	1	1	1	-	6

b) Ergebnisse

Wir untersuchten insgesamt 30 Frühgeborene, davon waren 25 gesund und 5 krank.

Bei den 25 gesunden Frühgeborenen fanden wir 5 Frühgeborene, bei denen sich im Serum die nekrotisierende Eigenschaft (Nekrosefaktor) im Tierversuch nachweisen ließ.

Der klinische Befund dieser 5 gesunden Kinder ist nachstehend zusammengefaßt:

- 1) J. M. Kr.Bl. Nr. 402/58, geb. 10. 5. 58, Geburtsgewicht: 1.500 g, aufg. 10. 5. 58, entl. 16. 7. 58.

Bei einer Ernährung mit Milchsäure-1/2-Milch gedieh das zarte Kind gut. Die Umstellung auf Milchsäure-2/3-Milch gelang im 2. Lebensmonat ohne Schwierigkeiten.

Mit einem Gewicht von 2.700 g wurde das gut gedeihende Kind in die häusliche Pflege entlassen.

Blutentnahme: Das Kind war 2 Monate alt.

- 2) F. C. Kr.Bl. Nr. 643/58, geb. 25. 5. 58, Geburtsgewicht: 1.560 g, aufg. 25. 6. 58, entl. 1. 8. 58.

Aufnahme in die Kinderklinik im Alter von einem Monat wegen Kontakt mit interstitieller Pneumonie.

Aufnahmegewicht: 1.940 g. Sowohl bei der Aufnahme, als auch während der nachfolgenden klinischen Beobachtung fand sich kein Anhalt für eine Pneumonie.

Die Ernährung erfolgte mit Mutter- und Frauenmilch, später mit Pulver-1/2-Milch, die mit Vitamin D₃ angereichert war.

Entlassungsgewicht: 2.870 g. Zur Zeit der Blutentnahme war kein pathologischer Organbefund nachweisbar.

Die Blutentnahme fand im Alter von einem Monat und zwei Wochen statt.

- 3) R. M. Kr.Bl. Nr. 534/58, geb. 5. 6. 58, Geburtsgewicht: 1.500 g, aufg. 15. 6. 58, entl. 7. 1. 59.

Im Alter von 4 Monaten traten mittelschwere Ernährungsstörungen auf, die durch die übliche diätetische und antibiotische Behandlung beseitigt werden konnten.

Entlassungsgewicht: 5.540 g.

Die Blutentnahme fand im Alter von 6 Monaten und 6 Wochen statt. Ein pathologischer Organbefund war zu dieser Zeit nicht zu erheben.

- 4) H. R. Kr.Bl. Nr. 1145/58, geb. 28. 9. 58, Geburtsgewicht: 2.140 g.

Zwei Tage nach der 1. und zwei Tage vor der 2. Blutentnahme war die BCG-Impfung vorgenommen worden. Ein krankhafter Organbe-

fund konnte zur Zeit der Blutentnahmen nicht erhoben werden.

Die Blutentnahmen fanden im Alter von 2 und 2 1/2 Monaten statt, die beide positive Reaktionen ergaben.

- 5) W. T. Kr.Bl. Nr. 1311/58, geb. 11. 11. 58, Geburtsgewicht: 2.060 g, aufg. 12. 11. 58, entl. 15. 4. 59.

Im Alter von 6 Wochen wurde eine BCG-Impfung durchgeführt. Die Blutentnahmen fanden zwei, vier und fünf Wochen nach der Impfung statt. Da nach einem Vierteljahr nur eine noch nicht ausreichende Tuberkulin-Allergie vorhanden war, wurde am 24. 3. 59 eine Nachimpfung vorgenommen. Das Entlassungsgewicht betrug 6.820 g.

Insgesamt drei Blutentnahmen:

1. Im Alter von 2 Monaten (negative Reaktion).
2. Im Alter von 2 Monaten und 2 Wochen (positive Reaktion).
3. Im Alter von 2 Monaten und 3 Wochen (positive Reaktion).

Bemerkenswert war das geringe Geburtsgewicht der drei ersten Kinder mit 1.500, 1.560 bzw. 1.500 g.

Die beiden letztgenannten Frühgeborenen waren kurz vor der Blutentnahme für den Nekrosefaktor BCG-geimpft worden.

Bei allen fünf kranken Frühgeborenen fanden wir einen positiven Nekrosefaktor im Serum. Die klinischen Befunde sind wiederum nachstehend aufgestellt:

- 1) K. H. Kr.Bl. Nr. 645/58, geb. 29. 5. 58, Geburtsgewicht: nicht bekannt, Aufnahmegewicht: 2.280 g, aufg. 25. 6. 58, entl. 30. 8. 58.

Zunächst stationäre Aufnahme wegen Kontakt mit interstitieller Pneumonie. Pneumonische Erscheinungen traten jedoch nicht auf. Gutes Gedeihen mit Frauen- und Buttermilchernährung. Bei Umsetzen auf Pulver-1/2-Milch trat Haematinerbrechen auf. Im Stuhl wurden bei nur geringer Stuhlstörung Dyspepsie-Coli vom Typ 0119B₁₄ nachgewiesen, die nach anschließender Chloromycetinbehandlung weiterhin nachweisbar blieben. Das Umsetzen auf 1/2- bzw. 2/3-Milch wurde später komplikationslos vertragen. Entlassung erfolgte im Alter von drei Monaten bei einem Gewicht von 3.540 g und gutem Allgemeinzustand.

Die 1. Blutabnahme im Alter von 6 Wochen ergab eine positive Reaktion, während die Abnahme in der 8. Lebenswoche eine negative Reaktion zeigte.

- 2) M. M. Kr.Bl. Nr. 640/58, geb. 16. 6. 58, Geburtsgewicht: nicht bekannt, aufg. 25. 6. 58, entl. 8. 8. 58.

Klinische Aufnahme wegen Kontakt mit interstitieller Pneumonie, klinisch dafür kein Anhalt.

Zur Zeit der 1. und 2. Blutabnahme war der Säugling an Broncho-

pneumonie erkrankt, die bei der 3. und 4. Blutabnahme bereits wieder abgeklungen war.

Entlassungsgewicht: 3.220 g.

Die Blutabnahmen fanden statt:

1. im Alter von 3 Wochen (positive Reaktion),
2. im Alter von 4 Wochen (positive Reaktion),
3. im Alter von 5 Wochen (negative Reaktion),
4. im Alter von 6 Wochen (negative Reaktion).

- 3) E. A. Kr.Bl. Nr. 639/58, geb. 8. 6. 58, Aufnahmegewicht: 1.880 g, aufg. 25. 6. 58, entl. 14. 8. 58.

Im Alter von 3 Wochen hatte das Kind eine Dyspepsie, wobei Coli vom Typ 025L₁₁ festgestellt wurde. Zur Zeit der 1. Blutabnahme war der Säugling damit infiziert, zum Zeitpunkt der beiden anderen Blutentnahmen bestand kein krankhafter Organbefund.

Die Blutentnahmen fanden statt:

1. im Alter von 4 Wochen (positive Reaktion),
2. im Alter von 7 Wochen (negative Reaktion),
3. im Alter von 8 Wochen (negative Reaktion).

- 4) Sch. R. Kr.Bl. Nr. 1702/57, geb. 6. 3. 58, Geburtsgewicht: 1.820 g, aufg. 7. 3. 58, entl. 3. 6. 58.

In der 3. Lebenswoche trat eine Dyspepsie auf.

Am 9. 4. und 21. 4. wurde im Stuhl Dyspepsie-Coli vom Typ 0119B₁₄ nachgewiesen, hier nahmen wir nur eine Blutabnahme vor. Bei dieser Blutabnahme am 21. 5. 58 bestand noch eine leichte Ernährungsstörung. Entlassung mit einem Gewicht von 3.700 g, bei gutem Allgemeinzustand.

Die Blutabnahme fand im Alter von 2 Monaten und 2 Wochen statt.

- 5) R. B. Kr.Bl. Nr. 1297/58, geb. 24. 10. 58, aufg. 11. 11. 58, entl. 20. 12. 58, Geburtsgewicht: 2.500 g.

Zur Zeit der Blutabnahme bestand eine bereits 14 Tage andauernde dyspeptische Störung ohne Erregernachweis. Die Entlassung erfolgte nach 5 Wochen stationärer Behandlung in gutem Allgemeinzustand bei einem Gewicht von 3.700 g.

Die Blutabnahme fand in der 7. Lebenswoche statt.

Bei allen Frühgeborenen dieser Gruppe bestanden demnach Infektionen, dyspeptische Störungen.

Nach den Frühgeborenen sollen die Ergebnisse bei den Neugeborenen mitgeteilt werden. Wir kontrollierten die Sera von insgesamt 13 Neugeborenen. Elf Neugeborene waren gesund, zwei krank. Bei einem gesunden und zwei kranken Kindern fanden wir einen positiven Faktor im Serum. Nachstehend die klinischen Daten der eben erwähnten drei Neuge-

borenen mit positivem Nekrosefaktor im Serum:

- 1) M. I. Kr.Bl. Nr. 1447/58, geb. 4. 12. 58, aufg. 13. 12. 58, entl. 18. 6. 58.

Die stationäre Einweisung erfolgte zum Zwecke der BCG-Impfung. Wegen der nur geringen Tuberkulin-Allergie wurde nach vier Monaten eine Nachimpfung durchgeführt. In der Zwischenzeit mußte der Säugling wegen einer spastischen Bronchitis mit Achromycin und wegen dyspeptischer Störungen bei Nachweis von Dyspepsie-Coli vom Typ 0119B₁₄ mit Neomycin behandelt werden. Die einmalig positive Reaktion wurde vor jeglicher antibiotischer Therapie festgestellt. Das Entlassungsgewicht betrug 7.920 g.

Die Blutentnahmen fanden statt im Alter von:

1. 2 Wochen (negative Reaktion),
2. 7 Wochen (positive Reaktion; zu dieser Zeit war das Kind mit Dyspepsie-Coli 0119B₁₄ infiziert),
3. 8 Wochen (negative Reaktion),
4. 10 Wochen (negative Reaktion).

- 2) J. M. Kr.Bl. Nr. 1638/58, geb. 15. 1. 59, aufg. 16. 1. 59, entl. 24. 6. 59.

Das Neugeborene wurde am 2. Lebenstage wegen einer Lungentuberkulose der Mutter zur BCG-Impfung in die Klinik überwiesen, die am 20. 1. 59 durchgeführt wurde. Gleich in den ersten Tagen fielen erhebliche Trinkschwierigkeiten bei dem Kind auf. Röntgenologisch kam eine streifige Trübung der rechten und teilweise der linken Lungenseite zur Darstellung. Es handelte sich um eine Pneumonie, von deren Folgen sich das Kind nur sehr langsam erholen konnte. Die Behandlung bestand in Gaben von Achromycin (vom 20. bis 26. 1. 1959). Zu dieser Zeit lag auch gleichzeitig eine Ernährungsstörung vor. Da nach der ersten Impfung keine ausreichende Tuberkulin-Allergie eingetreten war, wurde der Säugling nach insgesamt 4 Monaten nachgeimpft (13. 5. 1959). Gegen Ende der Behandlung waren die Tuberkulinproben bei einer Verdünnung von 1 : 100 deutlich positiv. Entlassungsgewicht: 7.500 g.

Die Blutentnahme fand im Alter von einer Woche statt.

- 3) P. C. Kr.Bl. Nr. 1898/58, geb. 10. 3. 59, aufg. 11. 3. 59, entl. 29. 4. 59.

Das Neugeborene wurde wegen Tuberkulose der Mutter zur BCG-Impfung, die normal verlief, aufgenommen. Während der klinischen Beobachtung war kein krankhafter Organbefund nachweisbar.

Die Blutentnahme wurde drei Tage nach der BCG-Impfung vorgenommen, zu diesem Zeitpunkt war das Kind eine Woche alt.

Somit läßt sich zusammenfassend sagen, daß bei unseren drei Neugeborenen mit positiven Reaktionen im Serum entweder eine Dyspepsie-Coli-Infektion oder eine Erkrankung an Bronchopneumonie bestand. Beim

dritten Kind war eine BCG-Schutzimpfung vorausgegangen.

Nach den Neugeborenen sollen nunmehr die Ergebnisse bei den Kindern im 1. Trimenon mitgeteilt werden:

Wir kontrollierten die Sera von insgesamt 35 Kindern im 1. Trimenon, von diesen 35 Kindern waren 21 gesund und 14 krank.

Bei diesen 21 gesunden Kindern fanden wir viermal den Nekrosefaktor unter den 14 kranken Kindern konnte zehnmal der Nekrosefaktor nachgewiesen werden.

Nachstehend geben wir die klinischen Daten der eben erwähnten vier gesunden Säuglinge mit positivem Nekrosefaktor im Serum:

- 1) L. M. Kr.Bl. Nr. 1192/58, geb. 19. 10. 58, aufg. 21. 10. 58, entl. 12. 12. 58.

Die stationäre Aufnahme erfolgte zum Zwecke der BCG-Impfung, die komplikationslos verlief. Vom 6. - 10. 11. 58 wurde eine Leukomycin-Behandlung wegen einer Dyspepsie durchgeführt. Ein Colinachweis gelang nicht. Zur Zeit der Blutentnahme war kein krankhafter Organbefund feststellbar.

Die Blutabnahme wurde im Alter von einem Monat durchgeführt.

- 2) P. R. Kr.Bl. Nr. 1036/58, geb. 15. 9. 58, aufg. 18. 9. 58, entl. 10. 4. 59.

Der Säugling wurde zur BCG-Impfung stationär aufgenommen. Trotz zweimaliger Impfung im Abstand von 10 Wochen war im 6. Lebensmonat noch keine Tuberkulin-Allergie eingetreten. Deshalb wurde am 2. 4. 59 eine 3. Impfung durchgeführt, die zu einem deutlichen Koch'schen Phaenomen führte.

Der Säugling bekam vom 16. - 21. 1. 59 wegen einer Dyspepsie Leukomycin. Erreger wurden nicht nachgewiesen. Die letzte Blutabnahme fand nach der antibiotischen Behandlung statt. Ein krankhafter Organbefund war zur Zeit der Blutentnahmen nicht feststellbar.

Die Blutentnahmen fanden im Alter von zweieinhalb, drei und vier Monaten und einer Woche statt, die sämtlich positiv waren.

- 3) G. E. M. Kr.Bl. Nr. 1229/59, geb. 21. 10. 58, aufg. 28. 10. 58, entl. 7. 1. 59.

Die Aufnahme erfolgte wegen einer älteren, behandelten Lues der Mutter. Weder klinisch, noch röntgenologisch bestand ein Anhalt für eine Lues connata. Während der stationären Behandlung machte der Säugling eine rezidivierende Dyspepsie ohne Erregernachweis durch. Die letzte Neomycinverabreichung erfolgte vier Tage vor der 1. Blutabnahme, bei der kein Nekrosefaktor gefunden wurde. Bei der 2. und 3. Blutabnahme, die je eine positive Reaktion ergab, war ebenso wie bei der ersten kein pathologischer Organbefund zu erheben. Zu vermerken ist, daß bei dem Säugling eine BCG-Impfung vorgenommen wurde, die nach zwei Monaten eine positive Tuberkulin-Allergie zeigte.

Die Blutentnahmen erfolgten:

1. in der 5. Lebenswoche (negativ),
2. in der 7. Lebenswoche (positiv),
3. in der 8. Lebenswoche (positiv).

- 4) S. U. Kr.Bl. Nr. 1420/58, geb. 16. 10. 58, aufg. 8. 12. 58, entl. 29. 12. 58.

Zur Zeit der Blutentnahme wurde eine Behandlung wegen Craniotabes durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte wegen eines wachsenden Haemangioms an der linken großen Labie, das 7 Tage nach der Blutentnahme entfernt wurde. Die histologische Untersuchung ergab ein gutartiges Haemangiom.

Die Blutabnahme fand im Alter von knapp zwei Monaten statt.

Es läßt sich zusammengefaßt sagen, daß bei den oben erwähnten vier Säuglingen im 1. Trimenon entweder eine Dyspepsie voranging, die bereits bei der Blutentnahme abgeklungen war, oder eine BCG-Impfung vorgenommen wurde. Allerdings bestanden beim letztgenannten Kind außer einem Haemangiom keine krankhaften Erscheinungen.

Die klinischen Daten der 10 kranken Säuglinge (1. Trimenon) mit positivem Nekrosefaktor im Serum sollen nun zusammengestellt werden:

- 1) M. C. Kr.Bl. Nr. 619/58, geb. 15. 6. 58, aufg. 21. 6. 58, entl. 5. 11. 58.

Der Säugling wurde am 7. Lebenstage in der Klinik aufgenommen. Es handelte sich bei ihm um einen akzessorischen linken Lungenlappen, sein Bronchialsystem stand in Verbindung mit dem Magen. Am 25. 6. 58 wurde in der chirurgischen Universitätsklinik eine Thorakotomie durchgeführt, wobei der überzählige Lungenlappen exstirpiert wurde. Es entwickelte sich jedoch eine linksseitige Pneumonie. Da gleichzeitig eine leichte Dyspepsie auftrat, wurde Chloromycetin gegeben. Bei der Blutabnahme hatte der Säugling eine dyspeptische Störung ohne Erregernachweis.

Die Blutentnahme fand im Alter von 7 Wochen statt.

- 2) F. T. Kr.Bl. Nr. 1197/58, geb. 13. 10. 58, aufg. 22. 10. 58, entl. 15. 12. 58.

Die stationäre Aufnahme erfolgte zur BCG-Impfung, die normal verlief. Zur Zeit der ersten Blutabnahme traten eine Dyspepsie ohne Erregernachweis und eine Pyurie auf, die nach diätetischer und antibiotischer Therapie abklangen. Kurz vor der Entlassung kam es zu einem leichten Dyspepsie-Rezidiv, das rein diätetisch behandelt wurde.

Die Blutentnahmen fanden im Alter von eineinhalb und zwei Monaten statt, beide waren positiv.

- 3) H. T. Kr.Bl. Nr. 1298/58, geb. 20. 10. 58, aufg. 11. 11. 58, entl. 2. 2. 59.

Vor der 1. Blutabnahme war für 5 Tage eine Chloromycetin-Behandlung wegen einer Dyspepsie ohne Nachweis von pathogenen Keimen durchgeführt worden. Im 3. Lebensmonat waren die dyspeptischen Störungen abgeklungen. Einen Tag später erfolgte die letzte Blutentnahme.

Die Blutentnahmen fanden statt im Alter von:

1. 1 Monat und 2 Wochen (negativ),
2. 1 Monat und 3 Wochen (positiv),
3. 2 Monaten (positiv),
4. 2 Monaten und 1 Woche (positiv),
5. 3 Monaten und 1 Woche (negativ).

- 4) B. R. Kr.Bl. Nr. 1407/58, geb. 1. 12. 58, aufg. 5. 12. 58, entl. 16. 12. 58.

Bei der Aufnahme, die zum Ausschluß einer Lues connata erfolgte, war der Säugling in dürftigem Zustand. Ein Anhalt für eine luische Erkrankung konnte röntgenologisch und klinisch nicht erbracht werden. Am Tage der Blutentnahme bestand eine Dyspepsie ohne Erregernachweis.

Die Blutentnahme fand im Alter von knapp 6 Wochen statt (positiv).

- 5) F. W. Kr.Bl. Nr. 1246/58, geb. 23. 10. 58, aufg. 1. 11. 58, entl. 25. 2. 59.

Zur Zeit der 1. Blutentnahme wurde eine Achromycin-Behandlung wegen einer Otitis media durchgeführt. Bei der 2. Blutentnahme war kein pathologischer Organbefund zu erheben.

Während der 3. Blutentnahme hatte der Säugling einen Schnupfen. Wegen fehlender Tuberkulin-Allergie wurde nach der letzten Blutabnahme eine Nachimpfung durchgeführt, die positiv verlief.

Blutentnahmen:

1. in der 7. Lebenswoche (positiv),
2. in der 11. Lebenswoche (negativ),
3. nach Ablauf des 3. Lebensmonats (positiv).

- 6) P. G. Kr.Bl. Nr. 1574, geb. 20. 11. 58, aufg. 6. 1. 59, entl. 19. 2. 59.

Die Aufnahme erfolgte wegen einer akuten Dyspepsie ohne Erregernachweis, die zur Zeit der 1. Blutuntersuchung noch anhielt. Bei der 2. Blutabnahme war kein pathologischer Organbefund mehr zu erheben.

Blutentnahmen:

1. in der 7. Lebenswoche (positiv),
2. in der 10. Lebenswoche (negativ).

- 7) B. H. Kr.Bl. Nr. 1555/58, geb. 15. 10. 58, aufg. 4. 1. 59, entl. 24. 1. 59.

Zur Zeit der Blutabnahme wurde eine antibiotische Behandlung wegen eines fieberhaften Racheninfektes mit begleitender beidseitiger Otitis media durchgeführt.

- 8) B. M. Kr.Bl. 1610/58, geb. 10. 12. 58, aufg. 11. 1. 59, entl. 28. 2. 59.

Zur Zeit der Blutabnahmen bestand ein Racheninfekt. Eine bereits vorher abgeklungene Otitis media ist mit Oleandomycin behandelt worden.

Blutentnahmen:

1. im Alter von 2 Monaten und 1 Woche (negativ),
2. im Alter von 2 Monaten und 2 Wochen (positiv).

- 9) G. D. Kr.Bl. Nr. 1963/58, geb. 23. 2. 59.

Zur Zeit der Blutentnahme wurde bei dem Säugling Dyspepsie-Coli vom Typ 0119B₁₄ festgestellt.

Die Blutentnahme wurde im Alter von 2 Monaten vorgenommen (positiv).

- 10) M. M. Kr.Bl. Nr. 1906/58, geb. 24. 1. 59.

Zur Zeit der Blutentnahme wurde bei dem Säugling Dyspepsie-Coli vom Typ 0119B₁₄ festgestellt.

Die Blutentnahme fand im Alter von knapp 3 Monaten statt (positiv).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei diesen kranken Säuglingen zur Zeit der Blutentnahmen Infektionen des Darmes oder der oberen Luftwege bestanden haben.

Wir untersuchten 12 Kinder jenseits des 1. Trimenon. Von diesen 12 Kindern waren 6 gesund und 6 krank. Die kranken Kinder ergaben alle einen positiven Nekrorefaktor mit folgenden klinischen Befunden:

- 1) N. G. M. Kr.Bl. Nr. 1126/58, geb. 6. 3. 58, aufg. 8. 10. 58, entl. 2. 2. 59.

Der Säugling kam im dystrophischen Zustand zur Aufnahme. Es handelte sich bei ihm um eine atonisch-hypertonische Dysphagie mit Rumination. Weitere pathologische Befunde konnten nicht erhoben werden.

Die Blutentnahme erfolgte im Alter von 9 Monaten.

- 2) K. K. Kr.Bl. Nr. 1582/58, geb. 25. 9. 58.

Der Säugling hatte zur Zeit der Blutabnahme eine Otitis media und eine Pharyngitis.

Die Blutentnahme fand im Alter von 3 Monaten und 2 Wochen statt.

- 3) F. G. Kr.Bl. Nr. 1711/58, geb. 9. 6. 58, aufg. 29. 1. 59, entl. 13. 2. 59.

Drei Tage vor der Blutabnahme wurde Dyspepsie-Coli vom Typ 0119B₁₄ im Stuhl nachgewiesen, es erfolgte deshalb antibiotische Behandlung.

Die Blutentnahme wurde im 8. Lebensmonat vorgenommen (positiv).

- 4) B. P. Kr.Bl. Nr. 1629/58, geb. 8. 7. 57.

Zur Zeit der Blutabnahme wurde das Kind wegen einer Dyspepsie behandelt.

Die Blutentnahme fand im Alter von 1 Jahr und 7 1/2 Monaten statt.

- 5) L. G. Kr.Bl. Nr. 1788/58, geb. 25. 10. 57, aufg. 17. 2. 59, entl. 13. 3. 59.

Der Junge kam wegen psychogen bedingter Anfälle, die mit Blässe und krampfartigen Zuckungen der Extremitäten einhergingen, zur Aufnahme. Zur Zeit der Blutabnahme bestand ein fieberhafter Infekt.

Die Blutentnahme wurde im Alter von 1 Jahr und 4 Monaten vorgenommen.

- 6) K. M. Kr.Bl. Nr. 1594/58, geb. 1. 11. 56, aufg. 9. 1. 59, entl. 6. 3. 59.

Zur Zeit der Blutabnahme bestand eine Otitis media sinistra. Die Aufnahme erfolgte, da als Grundleiden ein generalisiertes Ekzem vorlag.

Tierexperimenteller Anhang

Im Verlaufe unserer Untersuchungen beobachteten wir bei einigen Versuchstieren Hornhautveränderungen, die zu Amaurose führten. Diese Hornhautveränderungen wurden 3 bis 11 Tage nach Injektionsbeginn festgestellt (s. Abbildungen Seite 34/35). Wir ließen 3 Versuchstiere mit Hornhautveränderungen durch die veterinär-medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin untersuchen.

Bei der bakteriologischen Untersuchung von Herz, Milz, Niere und Auge der Meerschweinchen ließen sich mikroskopisch und kulturell keine Bakterien nachweisen.

Hornhautveränderungen und Geschwürsbildungen bei Laboratoriumstieren auf Grund von A-Avitaminose und darauffolgender Bakterieneinwirkung sind beschrieben worden "Pathologie der Laboratoriumstiere" von P. Cohrs, R. Jaffé, H. Messen. Springer-Verlag, Band II, S. 281, 1958.

WIANN schrieb im Jahre 1909 über einen eigentümlichen Fall von congenitaler, endogener Hornhautentzündung; unter einem Wurf von 8 jungen Kaninchen, deren Eltern beide eine syphilitische Impf-Keratitis durchgemacht hatten, befand sich ein Tier mit einseitiger Keratitis und Lähmung der Hinterbeine bei schlechtem Allgemeinzustand.

Die pathologischen Veränderungen in der Hornhaut lauteten:

Meerschweinchen Nr. 823:

Augapfel von normaler Größe.

Ulcus corneae.

Schrumpfung und Trübung der Linse mit Pigmentierung.

Bildung von Knochenspannen mit beginnender Verkalkung in der Iris und im Ziliarkörper. Degeneration, Ablösung und Schwund der Retina. Auflockerung der Chorioidea.

Das Versuchstier wog 690 g. Die injizierten Sera gewannen wir von Kindern mit folgenden Erkrankungen:

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. K. C. Kr.Bl. Nr. 1326/58 | erkrankt an Pneumonie |
| 2. K. M. Kr.Bl. Nr. 1243/58 | erkrankt an Erythroblastose |
| 3. L. M. Kr.Bl. Nr. 1192/58 | BCG-Impfung |
| 4. L. G. Kr.Bl. Nr. 1251/58 | erkrankt an Erythroblastose. |

Meerschweinchen Nr. 836:

Hochgradige Schrumpfung und Verhornung des Augapfels.

Vaskularisation mit Bindegewebszubildung in der Cornea.

Linse, Iris, Ziliarkörper, vordere und hintere Augenkammer nicht mehr erkennbar, an ihrer Stelle Bildung von z. T. verkalkten Knochenspannen.

Ersatz des Glaskörpers durch entzündlich infiltriertes Bindegewebe mit knorpelig-knöchernen Spannen.

Proliferation der Pigmentzellen der Chorioidea.

Vollständiger Schwund der Retina.

Das Versuchstier wog bei Beginn des Versuches 560 g.

Die injizierten Sera wurden von Kindern mit folgenden Erkrankungen gewonnen:

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. P. R. Kr.Bl. Nr. 1036/58 | BCG-Impfung und Dyspepsie |
| 2. S. U. Kr.Bl. Nr. 1420/58 | erkrankt an Haemangiom |
| 3. H. M. Kr.Bl. Nr. 1045/58 | BCG-Impfung |
| 4. B. R. Kr.Bl. Nr. 1407/58 | Dyspepsie. |

Meerschweinchen Nr. 835:

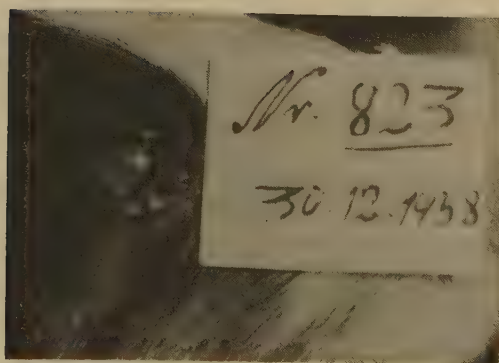
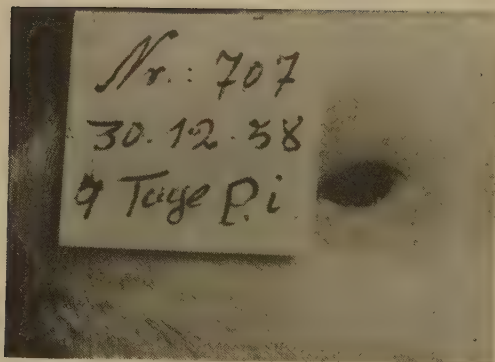
Augapfel von normaler Größe.

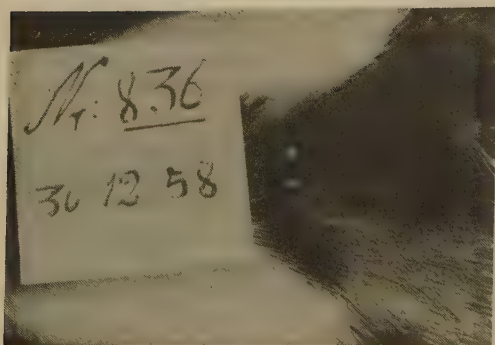
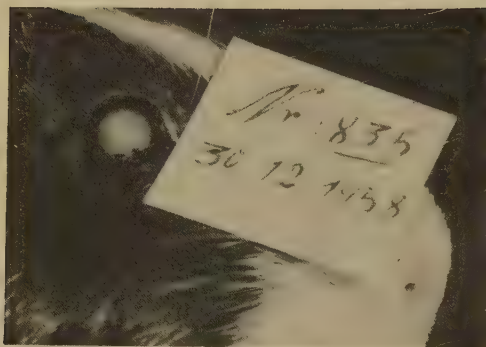
Linsentrübung.

Geringgradige entzündliche Infiltrate im Bereiche des Ziliarkörpers.

Bei diesem Versuchstier wurden die gleichen Sera injiziert wie beim Meerschweinchen Nr. 836.

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. Renk , Direktor des Instituts für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin, und Herrn Prof. Dr. Hartwig, Direktor des Instituts für Veterinär-Hygiene der Freien Universität Berlin, daß sie sich bereit erklärten, unsere Tiere zu untersuchen.





III. Diskussion der Ergebnisse

KÜSTER (1) hat im Jahre 1952 über den Nachweis eines Nekrosefaktors im Serum bei akutem Rheumatismus im Kindesalter berichtet. Von seinen Versuchen ausgehend, schloß er, daß beim akuten Rheumatismus das Serum der Patienten toxische Eigenschaften besitzt, die sich im Tierversuch nach intrakutaner Injektion in ausgedehnter Nekrosebildung äußern.

Durch die zu unserer Arbeit parallel laufenden Experimente von GRAMSE konnte nachgewiesen werden, daß beim Scharlach und bei Streptokokken-Anginen der Nachweis des Nekrosefaktors viel häufiger gelingt als beim rheumatischen Fieber. Außerdem wurde der Nekrosefaktor bei relativ harmlosen grippalen Infekten fast regelmäßig festgestellt, desgleichen bei je einem Fall von Sinusitis und Hiluslymphknoten-Tuberkulose. Gleichfalls fand sich der Nekrosefaktor im Serum bei Leukämien, Muskeldystrophie, Pubertätsmagersucht und beim Crush-Syndrom. Diese Untersuchungen und Ergebnisse entsprechen den von BROKMAN schon im Jahre 1927 und 1959 veröffentlichten. BROKMAN wies den toxischen Faktor im Serum von Kindern mit Tuberkulose, Pyelitis, Furunkulose, Pneumonie, Scharlach und infektiöser Gelbsucht nach. Außerdem stellte er den gleichen Faktor im Serum schwangerer Frauen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft fest, während unter der Geburt sowie im Nabelvenenblut keine toxische Wirkung nachweisbar war. Dies bedeutet, daß der toxisch wirkende Faktor die Placenta nicht passiert.

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen: Im Serum gesunder Frühgeborener konnte der Nekrosefaktor nachgewiesen werden, wenn es sich um Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht, oder solche nach erfolgter BCG-Impfung handelte. Einmal war eine zum Zeitpunkt der Blutabnahme abgeklungene Pneumonie vorausgegangen.

Bei kranken Frühgeborenen wurde der Nekrosefaktor ausnahmslos festgestellt. Bei den Erkrankungen handelte es sich um Bronchopneumonien bzw. um dyspeptische Störungen mit und ohne Erregernachweis.

Auch bei kranken Neugeborenen konnten wir in jedem Falle den Nekrosefaktor nachweisen. Bei den Erkrankungen handelte es sich hier um Bronchopneumonie bzw. Coli-Dyspepsie.

Bei den gesunden Kindern im 1. Trimenon fanden wir den Nekrosefaktor bei denjenigen, die vorher eine - bei der Blutentnahme bereits abgeklungene - Dyspepsie durchgemacht hatten, oder bei denen eine BCG-Impfung vorgenommen worden war.

Kranke Säuglinge im 1. Trimenon mit positivem Nekrosefaktor litten zur Zeit der Blutabnahme an Infektionen des Darmes oder der oberen Luftwege. Bei zwei Kindern mit Erythroblastose und einem mit Lues connata ließ sich kein Nekrosefaktor nachweisen. Ein Kind mit Pneumonie und Dyspepsie haben wir als "negativ" bezeichnet, weil aus

technischen Gründen nur ein Versuchstier injiziert werden konnte, obwohl dieses eine deutliche Nekrose gezeigt hatte (s. Tab. II Nr. 26, Seite 50).

Bei den untersuchten kranken Kindern jenseits des 1. Trimenon wurde ohne Ausnahme der Nekrosefaktor nachgewiesen. Diese Kinder sind wegen einer dyspeptischen Störung, Otitis media, fieberhaftem oder Rachen-Infekt behandelt worden. Bei einem Kinde wurde lediglich eine atonisch-hypertonische Dysphagie festgestellt.

Es zeigt sich demnach, daß der Nekrosefaktor in verschiedenem Alter und bei unterschiedlichen Erkrankungen unabhängig vom Erreger vorkommt. Wir konnten den Nekrosefaktor bei Kindern in einem Alter nachweisen, in dem das rheumatische Bild noch nicht bekannt war (Frühgeborene, Neugeborene, Kinder im 1. Trimenon). Da man den toxisch wirkenden Faktor bei den untergewichtigen Frühgeborenen, den BCG-Geimpften, gesunden Kindern, Neugeborenen mit Infektionskrankheiten und schwangeren Frauen nachweisen kann, ist zu vermuten, daß wir es hier mit einem Produkt des Zellzerfalles, dem von MENKIN (4) entdeckten und beschriebenen NEKROSIN zu tun haben.

Nach den klassischen Arbeiten von MENKIN (4) sollen Pleuraergüsse auch reichlich Nekrosin enthalten. Zahlreiche Untersuchungen bei den gleichen Kindern, die einen positiven Nekrosefaktor im Serum bei fehlender Toxizität in den Pleuraergüssen ergaben, lassen uns an diesen MENKIN'schen Behauptungen zweifeln. Diese Beobachtungen entsprechen auch den Angaben von BROKMAN (1 - 3). Als sicher ist anzusehen, daß die nekrotisierende Eigenschaft der Seren ein Zeichen der schädigenden Wirkung auf den Organismus ist. Dies schädigende Agens ist durch Bakterien erzeugt und wird dann im Organismus entsprechend verändert. Injektionen von DICK'schem Toxin direkt ergeben keine Hautreaktion bei normalen Meerschweinchen bzw. Kaninchen (BROKMAN (1)). BROKMAN (1) gab 6 Kindern zwischen 8.000 und 10.000 Hauteinheiten DICK'sches Toxin. Danach rief das Serum von fünf dieser Kinder nach 24 bis 48 Stunden bei Meerschweinchen und Kaninchen Rötung, Infiltration und Nekrose hervor. Es ist also hier aus einem nicht toxischen Faktor ein Produkt entstanden, das unmittelbar toxische Wirkung besitzt. Spritzt man das Serum eines an Scharlach erkrankten Patienten einem Versuchstier, so bekommt man ebenfalls eine sehr charakteristische Reaktion. Der Scharlachkranke produziert also aus dem Streptokokkentoxin ein Toxin, das eine unmittelbare Wirkung auf die Haut der Tiere hat und somit andere biologische Eigenschaften aufweist.

IV. Zusammenfassung

Nachdem zunächst auf die vorliegenden Arbeiten von KÜSTER, BROKMAN, FRIEDBERGER, PFEIFFER, MENKIN und SCHMIDT, sowie von FREUND und MARQUARDT eingegangen wurde, wird über eigene experimentelle Untersuchungen zum Nachweis des Nekrosefaktors im Serum von insgesamt 90 Säuglingen und Kleinkindern (Frühgeborene, Neugeborene und Kleinkinder bis zu 2 1/2 Jahren) berichtet.

Das Auftreten des Nekrosefaktors im Serum ist nach unseren Ergebnissen unabhängig vom Alter bei gesunden und kranken Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindern. Besonders häufig tritt dieser jedoch bei Infektionskrankheiten dieser Kinder auf.

Unabhängig von der Art der Infektion bilden die an verschiedensten Infektionen erkrankten Kinder Stoffe, die eine nekrotisierende Wirkung haben.

Die Häufigkeit des Auftretens des Nekrosefaktors bei Dyspepsie-Coli-Infektion von Säuglingen im 1. Trimenon ist beträchtlich.

Der nekrotisierenden Wirkung des Serum bei Säuglingen und Kleinkindern kann keine diagnostische und prognostische Bedeutung zuerkannt werden.

Erklärung der in unseren nachfolgenden Tafeln angegebenen Zahlen:

Die erste Zahl bedeutet die Größe der haemorrhagischen Entzündung, welche 24 Stunden nach der intracutanen Injektion entstanden ist.

Die zweite Zahl bedeutet die größte Nekrose, die sich nach der haemorrhagischen Entzündung entwickelt hat.

Bei Fehlen der Zahlenangabe an erster Stelle wurde keine haemorrhagische Entzündung beobachtet, die Nekrose trat im Laufe der ersten 24 Stunden nach der Impfung auf.

Tafel I

Lf. Nr.	Patient Alter	Krankheitsbild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
1.	Lehmke	Erythroblastose	0	0	0	0	0000 neg.
a)	Vor Austausch						
b)	Nach Austausch		0	0	0	0	0000 neg.
2.	Schubert						
a)	13 Tg.		0	0	/	/	00//neg.
b)	1, 22 Tg. (s. T. III Nr. 2)	Frühgeborenes	5, 5-4	2-1, 5	3, 5-2, 5	0	NRRO neg.
3.	Zastrow						
a)	7 Tg.	Frühgeborenes	0	0	0	0	0000 neg.
b)	1, 15 Tg. (s. T. II Nr. 41)	Frühgeborenes	0-1, 5	2, 5-2, 5	4-4	/	RRN/neg.
4.	Richer						
	12 Tg.	Frühgeborenes	0	0	0	/	000/neg.
5.	Tamm						
	8 Tg.	Frühgeborenes	0	0	/	/	00//neg.

Tafel I

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
6. Raguse 11 Tg.	(Ver- dacht Lues connata nicht bestä- tigt)	0	0	/	/	00//neg.
7. Hote- schek 11 Tg.	Erythro- bla- stose (Serum war hä- morrhä- gisch)	3-2	0	2, 5-1, 5	1, 5-2	RORR neg.
8. Mirus						
a) 14 Tg.	B. C. G.	1, 5-0	0	0	3-0	r00r neg.
b) 1, 20 (S. T. II Nr. 46)	B. C. G.	-5, 5	0	0	9, 5-8	N N N00N Pos.
c) 2, 0=T. II Nr. 46	B. C. G.	0	0	1, 5-0	2, 5-0	00rr neg.
d) 2, 13=T. II Nr. 46		0	0	0	2-2	000r neg.
9. Joest						
a) 10 Tg.	B. C. G.	5-5, 5	0	0	5-3, 5	N N00N Pos.
b) 3, 17 (S. T. III Nr. 10)	B. C. G.	4-4	0	5-5	4, 5-4, 5	N0NN Pos.
10. Wer- nicke 15 Tg.	B. C. G.	6-2, 5	0	0	0	R000 neg.

Tafel I

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
11. Hempel 2 Tg.	B. C. G.	8-5	0	8-0	/	N0r/neg.
12. Herz- mann R. 10 Tg.	B. C. G.	0	0	0	0	0000 neg.
13. Herz- mann K. 10 Tg.	B. C. G.	0	0	2-0	6-5	00rN neg.
14. Pelz 8 Tg.	B. C. G.	3, 5-3	3, 5-4	3-4	4, 5-3	nNNn Pos.
15. Koob 5 Tg.	B. C. G. (Serum häm.)	0	1, 5-0	2-0	0	0rr0 neg.
16. Mieth- ner 8 Tg.	B. C. G. (Serum häm.)	5-3	3, 75-2	6-0	0	nRr0 neg.
17. Auert 7 Tg.	Daumen- mißbil- dung (Gesund)	3-1	3, 75-3	0	0	r000 neg.
18. Krain 14 Tg.	Hasen- scharte (Gesund)	3-2, 75	2, 5-2	6-4	1-2, 25	RRNR neg.

Tafel II

Lf. Nr.	Patient Alter	Krankheits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
1.	Schiff- ner 2,5	Dys- pepsi Coli 0119B14 Frühge- borene	6-3	6-3,5	4-3	6-3,5	nNnN Pos.
2.	Torez 2,29	Frühge- borenes (Vor etwa 2 Mon. Dyspepsi, Mutter 2 Kinder d. Listerio- se verlor.)	3-2	0	4-2	4-2	R0RR neg.
3.	Os- trowski 2,27	Frühge- borenes	4-1,5	3-1	5-3	4-0	RRnr neg.
4.	Jahn- kuhn -,24	Frühge- borenes	0	0	0	0	0000 neg.
5.	Jahn, Manu- ela	Frühge- borenes	0	0	3,75-3,5	0	00N0 neg.
a)	1,18						
b)	2,2	Frühge- borenes	4,5-4	5,5-4,5	6,5-4,5	7,5-5	NNNN Posi.
6.	Scher- bitz	Frühge- borenes	0	3,5-4	3-2,5	3-2	0NRR neg.
a)	1,16						
b)	2.	Frühge- borenes	0	0	0	/	000/neg.

Tafel II

Lf. Nr.	Patient Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
7.	Hof- richter 2,28	Früh- gebo- renes (abge- klun- gene Dyspep- sie Coli Typ 0119 B14)	0	0	/	/	00//neg.
8.	Jahn, Daniela	Frühge- borenes	0	1,5-0	0	2-1,5	0r0R neg.
a)	1,8						
b)	2,2	Frühge- borenes	0	3,5-0	0	0	0r00 neg.
9.	Sapaff- ka 1,4	Frühge- borenes	2,5-1,5	0	0	0	R000 neg.
10.	Foth	Frühge- borenes	1,5-1	0	0	0	R000 neg.
a)	1,9						
b)	1,17	Frühge- borenes	4,25-4	0	0	4-3	N00n Pos.
c)	2,3	" " "	0	0	0	0	0000 neg.
11.	Tiede	Frühge- borenes	0	0	0	0	0000 neg.
a)	1,2						
b)	2,4	Frühge- borenes	3-2	3-2	4-4	2,7-2,5	RRNR neg.

Tafel II

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
12. Maass	Früh- gebore- nes					
a) -/18	(Bronchi- tis, Broncho- pneumo- nie)	4-4,5	2-2	2,5-2	3,5-3,5	NRRN Pos.
b) -/26	Bron- chopneu- monie	3,75-4	2,75-0	0	4-4	Nr0N Pos.
c) 1,2	(Stadium n. d. Pneu- monie)	3-0	0	0	0	r000 neg.
d) 1,12	(Stadium n. d. Pneu- monie)	0	0	0	0	0000 neg.
13. Heyd- rich	Frühge- borenes					
1,6	(Apnoi- sche An- fälle)	4-3	4-2	0	4,5-3	nR0n Pos.
14. Schrö- ter	Frühge- borenes	0	5,5-2	0	/	0R0/neg.
a) -/24						
b) 1,10	Frühge- borenes	0	0	0	0	0000 neg.
15. Kunze	Frühge- borenes					
a) 1,16	(12 Tg. vor Nach- weis Dys- pepsi Coli 0119B14)	3,5-3	2,5-5	4-3,5	6,5-4,5	nRNN Pos.

Tafel II

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
15. Kunze b) 1,29	Frühge- borenes (Abge- klungene Dyspep- si Coli)	0	0	0	0	0000 neg.
16. Ernst a) 1,4	Frühge- borenes 16 Tg. n. Beginn Dyspepsi Coli 025L11	3,5-3	5,5-5	6,5-5	6-6,5	nNNN ^N Pos.
b) 1,20	Dyspepsi Coli ab- geklun- gen	0	0	0	2,5-1,5	000R neg.
c) 1,28	(Kein Path. Befund Temp. 37,2° 9 Tg. vor Entlassg.)	4-3,75	3,5-2	3-2,5	2,5-2,5	NRRR neg.
17. Schleer	Frühge- borenes					
a) 1,1	" " "	0	0	0	6,5-4,5	000N neg.
b) 1,11	" " "	0	0	0	0	0000 neg.
18. Ruhnau 1,13	Frühge- borenes	5,5-5	3-2	3,5-2	2,5-3	NRRn Pos.
19. Hennig, Beate 2,5	Frühge- borenes	0	0	0	0	0000 neg.

Tafel II

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
20. Hennig, Brig. 2,5	Frühge- borenes	0	0	0	0	0000 neg.
21. Meh- litz 1,21	Bron- chopneu- monie (Frühge- borenes)	5,5-5	2-2,75	4-4	4-4	NRNN Pos.
22. Enos 3/	Intersti- tielle Pneu- monie (abge- klungen)	0	2-0	3-2,5	2,2-0	0rRr neg.
23. Wol- burg a) 1,29	Frühge- borenes 12 Tg. nach der B. C. G. Impf.	8,5-7	0	0	0	N N000 neg.
b) 2,13	25 Tg. post B. C. G.	15-9	-7	4-3	8-8	NN N NNnN Pos.
c) 2,23	1,5 post Injekt. B. C. G.	11,5-7	9-4,5	5,5-4,5	5,5-4	N NNNN Pos.
24. Krie- ger -/19	Stad. nach d. Blähgs. pneu- monie	5-5	3,5-2,5	/	/	NR//neg.
25. Moersch -/22	Stad. nach d. Pneu- monie	0	2-2	/	/	0R//neg.

Tafel II

Lf. Nr.	Patient Alter	Krankheitsbild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
26.	Käppner 1,16	Pneumonie Paren- terale Dys- pepsie Coli	4-4,5	/	/	/	N///neg?
27.	Kitt- lew -/22	Ery- thro- bla- stose	0-2,5	2-2,5	0-3,5	/	RRN/neg.
28.	Liman 1,3	B. C. G.	0-2	2,5-2,5	3-5,5	4-4,5	RRNN Pos.
29.	Lindner -,21	Ery- thro- bla- stose	0	0	2-2,5	/	00R/neg.
30.	Fleisch- hauer	B. C. G.					
a)	1,18	Dys- pepsie (o. Path. Keime i/Stuhl)	3-3,5	4,5-4	2,5-2,5	2-2,5	NNRR Pos.
b)	1,29	" " "	7,5-4	9-6,5	6,5-5,5	4,5-4	NNNN Pos.
31.	Hoppe						
a)	1,11	Dys- pepsie (Std. d. Rekon- vales- zens)	2-2,5	2-2	2-2	3-3	RRRn neg.

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
31. Hoppe	Dys- pepsie	8-8	4, 5-2	6-4	7-7	N R N N
b) 1, 22	" " "	9-8, 5	10-7	6, 5-4	7-6	N N N N
c) 1, 29	" " "	-8	3-2, 5	6-6	8-8	N R N N
d) 2, 10	Dys- pepsie abge- klungen	0	0	0	2-0	000r neg.
e) 3, 6						
32. Horn	Frühge- borenes (Stad. n. Dyspep- sie)	4-4	2-1, 5	5-4	4, 5-4, 5	N R N N
a) 2, 3	(Stad. n. Dyspep- sie u. B. C. G.)	7, 5-7, 5	4-3, 5	3-7	4-3	N N N N
b) 2, 14						
33. Grö- ning	(Stad. n. Dys- pepsie)	3-3	2, 25-2	2, 5-2	2, 5-2	n R R R neg.
a) 1, 8	(nach Dys- pepsie)	10, 5-10	4-4, 25	0-7	5, 5-5	N N N N
b) 1, 21	Fie- berh. Inf.	10, 5-10	8-7, 5	7-7, 5	7-5	N N N N
c) 1, 28						
34. Pautz	B. C. G.	3-3	3-3	3, 5-3, 5	5-4	nn N N Pos.
a) 2, 15	B. C. G.	7, 5-7, 5	8-8	8, 5-8	5-5, 5	N N N N
b) 2, 27	B. C. G.	6-3, 5	0	0	4-3, 5	N 00 N Pos.
c) 4, 6	(S. Taf. III Nr. 9)					

Tafel II

Lf. Nr.	Patient Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
35.	Szka- mocki 1, 26	Häman- giom Op. aus lk. Labie b. Blutentn. Temp. 37, 2°	5-5, 2	4, 5-4	3, 5-0	3, 5-2	NNrR Pos.
36.	Hein 2, 23	B. C. G.	4-4	3-2, 5	4, 5-0	2, 5-0	NRrr neg.
37.	Bre- mer 1, 12	Ernäh- rungs- stör.	3-4	2-2, 5	9-0	6-5	NRrN Pos.
38.	Radlof 1, 25	Frühge- borenes Dys- pepsie (Mund Soor.)	7-5, 5	5-3, 5	6, 5-3	5-4	NNnN Pos.
39.	Konrad -, 18	(Zust. n. Dys- pepsie Coli 0119B14	2-0	0	0	3-0	r00r neg.
40.	Fink a) 1, 25	Otitis media	2, 5-2	4, 5-3	9-8	6-5, 5	RnNN Pos.
b)	2, 17	Otitis media m. Achro- mycin abge- klungen	5 Tg. P. I. Ex. -11	0	0	0	N000 neg.

Lf. Nr.	Patient Alter	Krankheitsbild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
40.	Fink						
c)	3,1 (S. Taf. III Nr. 7)	Schnupfen	3,5-3	4-3,5	3-2	4-5	nNRN Pos
41.	Stern						
	1,6	B. C. G.	1,5-4	4-0	0	0	Nr00 neg.
42.	Pohl						
a)	1,20	Ernährungsstör.	-3	0	-5	0	n0N0 Pos.
b)	2,14	Dyspepsiabgeklungen	1,5-0	2-0	1,5-0	3-2,5	rrrR neg.
43.	Wirth						
a)	-,17	B. C. G.	2,5-2,5	0	2-0	0	R0r0 neg.
b)	1,12	B. C. G.	0	0	0	3-3	000N neg.
c)	1,20	B. C. G.	2,5-2	1,5-0	1,5-0	0	rrr0 neg.
44.	Becker						
a)	2,4	Dyspepsiabgeklungen	0	0	0	0	0000 neg.
b)	2,28	Rezidierte Dyspepsi, die abgeklung. ist.	4-0	0	5,5-0	5-2	r0rR neg.
45.	Böt-scher						
	2,25	Racheninfekt u. Otitis media	-4,5	-3	-8,5	3,5-3,2	NnnNN Pos.

Tafel II

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
46. Mirus S. T. I. Nr. 9						
a) 1, 20	B. C. G.	-5, 5	0	0	9, 5-8	N00N Pos.
b) 2, 0	B. C. G.	0	0	0	2-2	000r neg.
c) 2, 13	B. C. G.	0	0	1, 5-0	2, 5-0	00rr neg.
47. Zie- mann 1, 15	B. C. G. (Frühge- borenes)	0	0	0	2-0	000r neg.
48. Steinke 1, 23	B. C. G.	1, 5-0	3-0	2-0	3-2, 5	rrrR neg.
49. Blu- mel	Otitis media					
a) 2, 7	m. Ole- oando- mycin abge- klungen	4-2	2-2	3-2	3-3, 5	rrrN neg.
b) 2, 16	Rachen- infekt	2-3	3-0	4-0	4-5	n00N Pos.
50. Medi- cus 1, 6	B. C. G.	3-0	0	2, 5-0	3-0	r0rr neg.
51. Dudda -26	B. C. G.	5, 5-0	0	0	0	r000 neg.
52. Ha- nisch -17	Lues	0	3, 5-3	7, 5-3	4-2, 5	0rrr neg.

Tafel II

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
53. Sa- gratz	Gesund (aufgen. weil Mut- ter weg. Cardi- alen Beh. stat. auf- genom- men wurde)	0	2, 5-2	1, 5-0	1, 5-0	0rrr neg.
54. Weih- rauch 2, 12	Dys- pepsi Coli 0111B ₄ abge- klungen	0	3-3	0	0	0n00 neg.
55. Ross 1, 10	Dys- pepsi Coli abge- klungen	0	6-3	0	0	0n00 neg.
56. Giess- bach 1, 29	Dys- pepsi Coli	0	0	5-4	-7	00NN ^N Pos.
57. Müller 2, 28	Dys- pepsi Coli	3, 5-3	5, 5-7	3, 5-4	3-2, 5	nNNr ^N Pos.
58. Muhlke 1, 2	Dys- pepsi Coli abge- klungen	0	0	0	4-0	000r neg.
59. Jarocki	Frühge- borenes					
a) 18 Tg.		4-2, 5	0	/	/	R0//neg.
b) 1, 9		3, 5-0	0	0	5-5, 5	R00 ^N N neg.

Tafel III

Lf. Nr.	Patient Alter	Krankheits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
			1	2	3	4	
1.	Rieger 3,2	Frühgeborenes	4-2,5	4-3	2-2	3-2,5	RnRR neg.
2.	Schubert 4,0	Zust. n. Dyspepsie Coli o. / Nachw. path. Keime	3-0	3-0	5,5-0	0	rrr0 neg.
3.	Wilke 3,17	Zust. n. Pneumonie, Dyspepsie	3,5-0	0	0	0	r000 neg.
4.	Dome-rowski 8,8	Zust. n. Bronchopneumonie spast. Bronchitis	10-10	3-0	2,5-0	0	Nrr0 neg.
5.	Nestel 9,4	Aton. - hyper-ton. Dysphagie	-9	3-3,5	0	5,5-0	NN0r Pos.
6.	Knitel 3,15	Pharyngitis	6,5-6,5	-3	5-5	4-4	NNNN Pos.
7.	Fink 3,1 (s. T. II Nr. 40 a, b, c.)	Schnupfen	3,5-3	4-3,5	3-2	4-5	nNRN Pos.

Tafel III

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
8. Hoppe 3, 6 (s. T. II Nr. 31 a, b, c, d, e)	Zust. n. Dys- pepsi	0	0	0	2-0	000r neg.
9. Pautz 4, 6 (s. T. II Nr. 34 a, b, c)	B. C. G.	6-3, 5	0	0	4-3, 5	N00N Pos.
10. Joest 3, 17 (s. T. I Nr. 10 a, b)	B. C. G.	4-4	0	5-5	4, 5-4, 5	N0NN Pos.
11. Fraas 8, 8	Pneu- monie abge- klungen z. Zt. Dys- pepsie coli 0119B14	5, 5-5, 5	4-2, 5	4-4	2-3	^N NRNn Pos.
12. Blank 19, 18	Dys- pepsie Endo- genes Ekzem	3-0	5-4	0	7-5	rN0N Pos.
13. Lipke 16, 0	Fieber- hafter Infekt	6-4	5, 5-3, 5	2, 5-4	9-7, 5	NNNN ^N Pos.

Tafel III

Lf. Patient Nr. Alter	Krank- heits- bild	Meerschweinchen				Ergebnis
		1	2	3	4	
14. Krüger 28,	Otitis media si- nistra. Ekzem	3-2	8-6	3-0	5-4	R ^N NON Pos.
15. Lange 7, 25	Dys- pepsie coli (abge- klungen)	0	2, 5-3	0	0-2	OnOr neg.
16. Käst- ner 3, 27	Dys- pepsie coli (abge- klungen)	0-2, 5	3-3	2, 5-2, 5	2, 5-2	RnRR neg.
17. Beyer 4, 21	Dys- pepsie coli (abge- klungen)	0	0	0	3, 5-2	000R neg.

Literaturverzeichnis

BROKMAN, H. (1),

Biologische Eigenschaften des Serums im Verlauf der infektiösen Krankheiten.

Polnische Pädiatrie, Buch VII, Heft 7 (1927).

BROKMAN, H. (2),

Pamiętnik III Zjazdu.

Pediatr. Pol. 566 - 568.

BROKMAN, H. (3),

Les PROPRIETES DERMATOLOGIQUE DU SERUM EN RAPPORT AVEC LES PHENOMENES ALLERGIQUES.

Acta allergica 1959, XIII, 385 - 388.

COHRS, P. K. JAFFÉ u. H. MESSEN,

Hornhautveränderungen bei Laboratoriumstieren.

Pathologie der Laboratoriumstiere,

Bd. 2, S. 281 Springer-Verlag 1958.

EBERTSON,

zit. in:

Biologische Eigenschaften des Serum im Verlauf der infektiösen Krankheiten.

Polnische Pädiatrie, Buch VII, Heft 7 (1927).

FELDBERG, W.,

Das Verhalten des Fortaderdruckes nach Injektion von Histamin und Pepton in den Kreislauf der Katze.

Arch. exper. Path. u. Pharmakologie 140, 156 (1929).

FREUND, H.,

Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes.

Arch. exper. Path. u. Pharmakologie 86, 266 (1920).

FRIEDBERGER, E.,

Anaphylatoxin.

Handbuch der spez. Path. u. Therapie der inneren Krankheiten, herausgeg. v. Friedrich Kraus u. Theodor Brugsch. II. Band, I. Teil, S. 901 - 921

Berlin - Wien (1919).

FRIEDBERGER, E. u. JERUSALEM,

Anaphylatoxin.

Handbuch der spez. Path. u. Therapie der inneren Krankheiten, herausgeg. v. Friedrich Kraus u. Theodor Brugsch, II. Band, I. Teil, S. 901 - 921

Berlin - Wien (1919).

FRIEDBERGER, E. u. MORESCHI,

Anaphylatoxin, Anaphylaxie.

Handbuch der spez. Path. u. Therapie der inneren Krankheiten, herausgeg. v. Friedrich Kraus u. Theodor Brugsch, II. Band, I. Teil, S. 901 - 921

Berlin - Wien (1919).

GRAMSE, M.,

Untersuchungen zum Auftreten eines Serum-Nekrosefaktors bei Infektionen im Kindesalter.

Promotionsarbeit Freie Universität Berlin, 1958.

HAHN, F. u. A. LANGE,

Versuche zur Isolierung von Rattenserum-Anaphylatoxin.

Arch. exper. Path. 227, 12 (1956).

HAHN, F. u. A. OBERDORF,

Antihistaminica und Anaphylaktoide Reaktionen.

Immunitätsforschung 107, 528 (1950).

KADISH, M. A. u. S. C. SOMMERS,

Arch. Pathol. 33, 188 (1942).

KALNIUS, W.,

zit. in MENKIN, V.,

Biochemische Gesichtspunkte der Entzündung.

Die Medizinische I. 557 (1956).

KÜSTER, F. (1),

Nachweis eines Permeabilitäts- und eines Nekrosefaktors bei akutem Rheumatismus im Kindesalter.

Klin. Wschr. 30, 999 (1952).

KÜSTER, F. (2),

Über die Beschaffenheit des toxischen Serumfaktors beim rheumatischen Fieber.

Klin. Wschr. 32, 739 (1954).

KÜSTER, F. (3),

Beiträge zur Pathogenese des akuten Rheumatismus.

Ztschr. f. Kinderh. 74, 382 (1954).

MARQUARDT, P.,

Über die Früh- und Spätgifte im Blut.
Klin. Wschr. 31, 297 (1953).

MENKIN, V. (1),

Newer concepts of inflammation.
Springfield, III: Thomas (1950).

MENKIN, V. (2),

Journ. Exper. Med. 67, 129 (1938).

MENKIN, V. (2),

A relatively rapid and brief method of extracting leukotaxine from
inflammatory exsudates.
Arch. Exper. Path. u. Pharmakologie 219, 473 (1953).

MENKIN, V. (3),

Amer. Journ. Pathol. 16, 13 (1940).

MENKIN, V. (4),

Chemical basis of injury in inflammation.
Arch. Pathol. 36, 269 (1943).

MENKIN, V. (5),

Biochemische Gesichtspunkte der Entzündung.
Die Medizinische I, 560 (1956).

PFEIFFER, H.,

Handbuch der spez. Path. u. Therapie der inneren Krankheiten, herausgeg. v. Friedrich Kraus u. Theodor Brugsch, II. Band, I. Teil,
S. 901 - 921
Berlin - Wien (1919).

ROCH, E., M. SILVA u. M. ARONSON,

Histamine release from the perfused lung of the GUINEA-PIG by serotonin (Anaphylatoxin).
Brit. Journ. Exper. Pathol. 33, 577 (1952).

SACHS u. RITZ,

Handbuch der spez. Path. u. Therapie der inneren Krankheiten, herausgeg. v. Friedrich Kraus u. Theodor Brugsch, II. Band, I. Teil,
S. 901 - 921
Berlin - Wien (1919).

SCHMIDT, H.,

Die Serumkrankheiten
in Hansen, K., Allergie, 3. Auflage,
S. 342 - 354, Stuttgart: Thieme (1957).

SCHMIDT, H.,

Impfreaktionen
in Hansen, K., Allergie, 3. Auflage,
S. 355 - 373, Stuttgart: Thieme (1957).

ZIPF, K. u. P. HÜLSMEYER,

Histamin-ähnliche Stoffe u. Spätgifte im Blut.
Arch. exper. Pathol. u. Pharmakologie 173, 1 (1933).

ZIPF, K. u. E. WAGENFELD,

Über die pharmakologische Wirkung des frisch defibrinierten Blutes.
Arch. exper. Path. u. Pharmakologie 150, 70 (1930).

ZIPF, K.,

Zur Chemie der histamin-ähnlichen Substanzen.
Klin. Wschr. 1, 381 (1931).

Ich danke hiermit meinem Doktor-Vater, Herrn Professor Dr. med. H. Wiesener, Direktor der Städt. Kinderklinik, Berlin-Charlottenburg, Rüsternallee 24, sehr herzlich, daß er mir bei der Zusammenstellung dieser Arbeit und der notwendigen Materialbeschaffung für meine Tierversuche in so großzügiger Weise geholfen hat und mir seine guten Ratschläge erteilte.

Ich habe nicht nur fachlich viel von ihm lernen dürfen, sondern darüber hinaus auch große menschliche Aufgeschlossenheit gefunden, wofür ich ihm zu außerordentlichem Dank verpflichtet bin.

Berlin, Juli 1961

Lebenslauf

Am 3. 9. 1929 wurde ich als Sohn des damaligen Vorsitzenden von 33 Berufsgenossenschaften, Hossein Tawakkoli und seiner Ehefrau Baschi, geb. Abdulhadi, in Kaschan/Iran geboren. Ich habe die Gowharmorad-Schule (Grundschule) von der 1. bis 6. Klasse besucht, anschließend die Pahlewi-Oberschule in Kaschan absolviert und dort im Jahre 1949 das Abiturium bestanden. Daraufhin erhielt ich in einer Extraklasse einen einjährigen naturwissenschaftlichen Unterricht. Anschließend begann ich im Jahre 1950 in Deutschland mein Medizinstudium an der Universität Göttingen. Vom 4. Semester an besuchte ich die medizinischen Vorlesungen und Kurse an der Freien Universität Berlin und beendete mein Studium am 5. Februar 1957 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Während meiner Pflichtassistentenzeit war ich an folgenden Krankenhäusern tätig:

Innere Krankheiten: Urban- und Westend-Krankenhaus, Röntgenologie, Frauenheilkunde, Dermatologie: Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Chirurgie: Westend-Krankenhaus. Ab August 1959 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Gynäkologischen Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses, danach erwarb ich meine Ausbildung in Lungen-Chirurgie in der Klinik für Lungenkrankheiten, Havelhöhe. Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf tätig.

